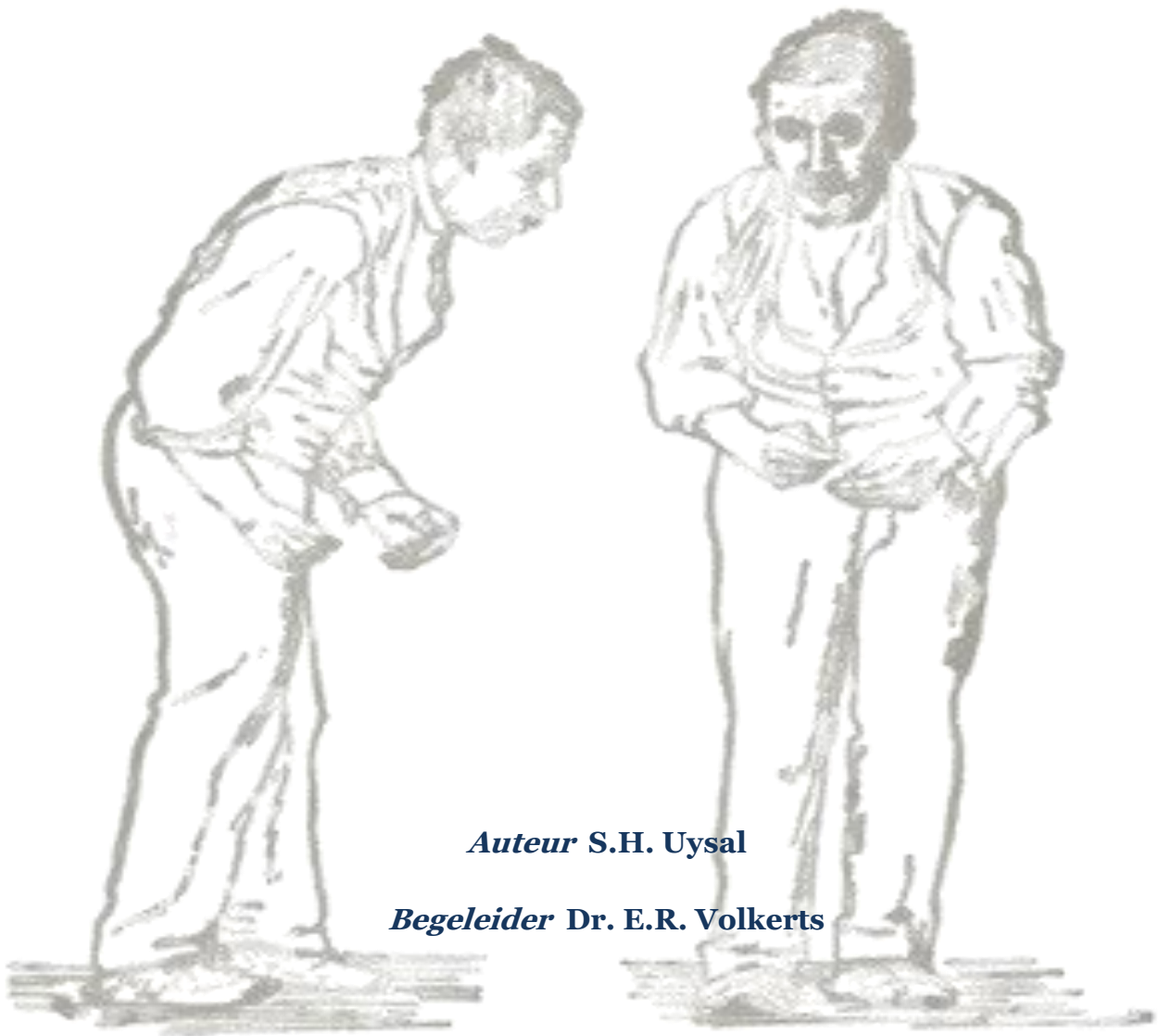


Neuropathologie van de Ziekte van Parkinson

*De progressie van Lewy inclusies vanaf de nervus
vagus tot aan de cerebrale cortex*



Auteur S.H. Uysal

Begeleider Dr. E.R. Volkerts



Inhoudsopgave

Samenvatting.....	3
Inleiding.....	4
1. Neuroanatomie	5
Telencephalon	5
Diencephalon	7
Mesencephalon	8
Achterhersenen	8
Basale ganglia.....	9
2. Het motorisch systeem.....	10
De motorische pathways	10
Regulatie.....	14
Dopamine	18
3. Neuropathologie van de ziekte van Parkinson	25
Lewy pathologie	25
Neuronaal degeneratie in het centraal zenuwstelsel	40
Potentiële gevolgen van de laesies.....	41
Overeenkomsten met Alzheimer en Multiple Sclerosis.....	44
4. Pathogenese van de ziekte van Parkinson	46
Genetische predispositie	46
Omgevingsfactoren	47
5. Farmacologische behandelingsdoeleinden.....	51
Verhoging van dopamine	51
Inhibitie van acetylcholine.....	52
Inhibitie van glutamaat	52
Conclusie/discussie.....	53
Literatuuropgave	55

Samenvatting

Het motorisch systeem wordt door het cerebellum en de basale ganglia gereguleerd. De regulatie vindt plaats via de cerebrale cortex en de CSTC-loop. Beide circuits projecteren vervolgens terug naar de cortex waarna het bewegingsapparaat wordt aangestuurd via het motorisch systeem.

De pathologie van de ziekte van Parkinson bestaat uit de vorming van Lewy neurieten en Lewy-bodies en neurodegeneratie in verschillende kernen van de hersenen. De pathologische veranderingen komen niet alleen voor in het centrale zenuwstelsel, maar ook in het enterisch zenuwstelsel. De vorming van Lewy inclusies begint bij de dorsaal motor nucleus van de nervus vagus (en het olfactorius systeem) waarmee de presymptomatische fase van start gaat. Het pathologisch proces zet zich voort in de rest van de hersenen. O.a. de kernen die behoren tot het limbische systeem en de CSTC-loop worden betrokken bij de pathologie. Wanneer de substantia nigra ook betrokken is en 70-80% van de nigrostriatale neuronen verloren zijn begint de symptomatische fase, waarbij de motorische symptomen als tremor, bradykinesie, hypokinesie en rigiditeit manifest worden. Na de subcorticale kernen worden in latere stadia van de ziekte ook de cortex betrokken bij de pathologie. Dit heeft limbische disfunctionering tot gevolg. Vanwege de verminderde limbische input in de cortex verslechtert de cognitie.

Ondanks dat er veel onzekerheid bestaat over de pathogenese van de ziekte van Parkinson spelen neurotoxines en oxidatieve stress mogelijk een rol. Ook genetische factoren blijven een rol spelen in de pathologie. Genen die het risico op de ziekte van Parkinson verhogen zijn de genen die coderen voor α -synucleïne, Parkin, DJ-1, LRRK2 gen en het glucocerebrosidase gen.

De farmacologische behandeling zorgt voor vermindering van de symptomen. De behandeling bestaat uit het verhogen van het dopaminegehalte en de inhibitie van acetylcholine en glutamaat.

Inleiding

De ziekte van Parkinson is voor het eerst beschreven door de Engelse arts James Parkinson (1755-1824) [32]. Inmiddels is de ziekte van Parkinson de meest voorkomende neurodegeneratieve ziekte na Alzheimer [31]. Tot voor kort werd de ziekte beschreven als een ziekte waarbij neuronaal verlies optreedt in de substantia nigra [17]. Nadat Qualman et al. voor het eerst in 1986 Lewy bodies zijn tegengekomen in het enterisch zenuwstelsel (ENS) volgde een tweede onderzoek na 20 jaar door Braak et al [33]. Inmiddels is het bekend dat het neuronaal verlies niet beperkt is tot de neuronen in de substantia nigra. Zowel het centrale als het enterisch zenuwstelsel is betrokken bij de pathologie [17].

Pathologische veranderingen in het enterisch zenuwstelsel treden al in een vroege stadium op. Daarna volgen de ‘aangrenzende’ structuren. Het patroon van de laesies breidt zichzelf uit in de richting van de subcorticale gebieden en uiteindelijk naar de cerebrale cortex [17].

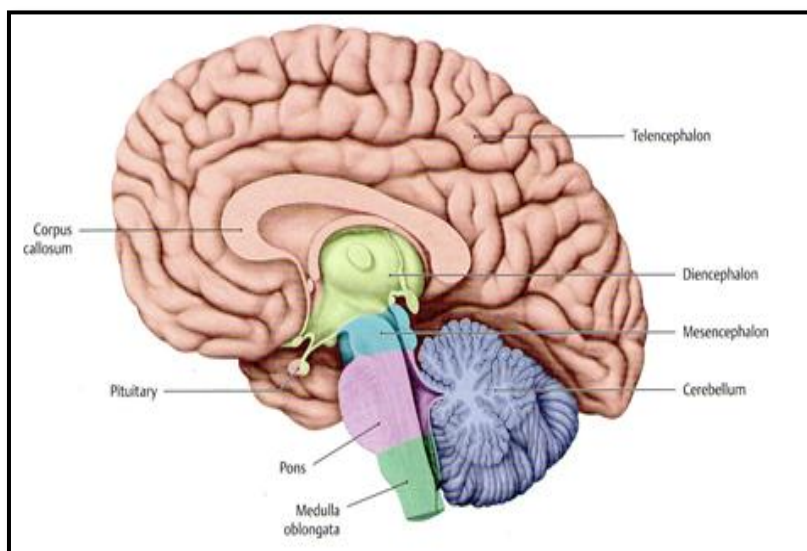
De ziekte van Parkinson is een progressieve ziekte. De onderliggende pathologische processen ontwikkelen zich langzaam waardoor de diagnose pas op latere leeftijd gesteld kan worden. Dan is de ziekte inmiddels in gevorderde stadium. De diagnose kan pas post-mortem met zekerheid vastgesteld worden [16]. Farmacotherapeutische behandeling is gericht op de symptomen. Er is tot nog toe geen behandeling van de oorzaken beschikbaar.

In dit literatuuronderzoek wordt er getracht om een overzicht van de pathologie van de ziekte van Parkinson te weergeven. Hiervoor wordt er een (globale) beschrijving van de neuroanatomie en de functionele systemen in de hersenen weergegeven. Indien nodig worden structuren nader beschreven onder het desbetreffende kopje in het hoofdstuk over de neuropathologie.

Na de beschrijving van de pathologie wordt er kort een overzicht gegeven van genetische factoren en omgevingsfactoren die ten grondslag liggen aan de pathologie van de ziekte van Parkinson. Tenslotte wordt er ook een overzicht gegeven van de beschikbare farmacotherapeutische behandelingen.

1. Neuroanatomie

De hersenen vormen samen met het ruggenmerg het centrale zenuwstelsel. De hersenen worden onderverdeeld in de voorhersenen, middenhersenen(mesencefalon) en de achterhersenen. De voorhersenen worden verder onderverdeeld in de telencephalon (cerebrum of de grote hersenen) en de diencephalon(tussenhersenen). De achterhersenen worden verder onderverdeeld in de medulla oblongata, de pons en het cerebellum(kleine hersenen). De globale indeling van de hersenen is in figuur 1-1 weergegeven.



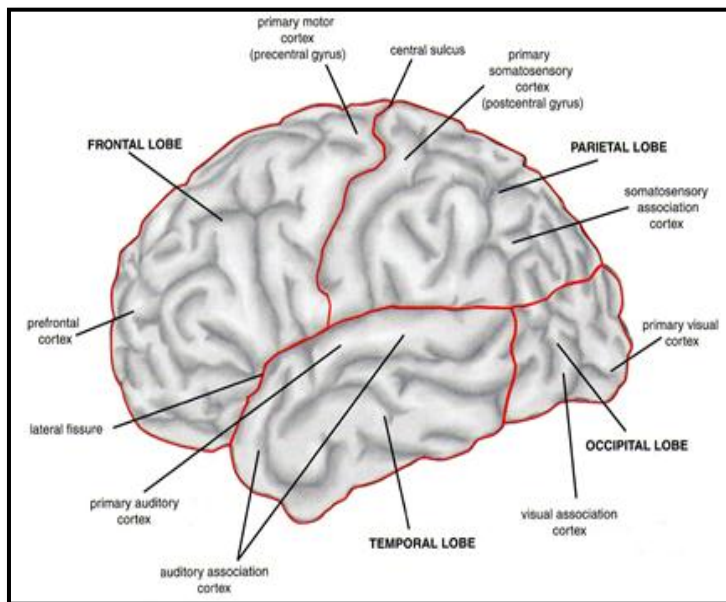
Figuur 1-1[5] Globale indeling van de hersenen

De hersenen worden globaal ingedeeld in de voorhersenen(gevormd door de telencephalon en de diencephalon), de middenhersenen(of mesencefalon) en de achterhersenen(bestaan uit de pons, medulla oblongata en het cerebellum).

Telencephalon

De telencephalon bestaat uit de cerebrale cortex en subcorticale nuclei. De cerebrale cortex wordt gevormd door de allocortex en neocortex. De neocortex bestaat uit hersenwindingen(gyri) die door groeven gescheiden worden. De diepe en ondiepe groeven verdelen de cortex in vier kwabben(Fig. 1-2). Deze zijn de frontaalkwab, pariëtaalkwab, occipitaalkwab en de temporaalkwab [2]. De diepe groeve die de cortex verdeelt is de sulcus centralis (centrale groeve). Deze scheidt de frontaalkwab van de pariëtaalkwab. Een ondiepe groeve is de fissurae lateralis, deze zorgt voor de scheiding tussen de temporaalkwab en de

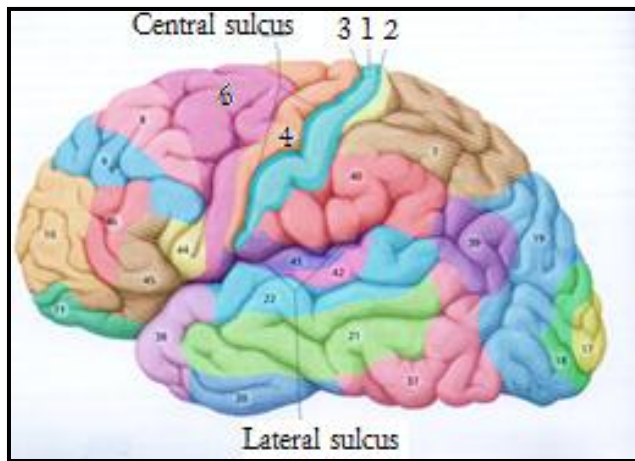
frontaalkwab. De sulcus lateralis zorgt ook voor een gedeeltelijke inkeping tussen de temporaalkwab en de pariëtaalkwab. In figuur 1-2 zijn naast de kwabben ook de functionele subgebieden van de cerebrale cortex weergegeven. Functionele gebieden in de frontaalkwab zijn de prefrontale cortex en de primaire motorische cortex. De overige functionele gebieden zijn de somatosensorische gebieden in de pariëtaalkwab, visuele gebieden in de occipitaalkwab en de auditorische gebieden in de temporaalkwab [4].



Figuur 1-2 Globale indeling van de telencephalon

De telencephalon wordt onderverdeeld in de frontaalkwab, temporaalkwab, pariëtaalkwab en de occipitaalkwab. Functionele gebieden in de frontaalkwab zijn de motorische cortex en de prefrontale cortex. Functionele gebieden in de parietaalkwab zijn de somatosensorische cortex en de somatosensorische associatiecortex. Functionele gebieden in de temporaalkwab zijn de primaire auditorische en de audiotorische associatie cortex. Functionele gebieden in de occipitaalkwab zijn de primaire visuele cortex en de visuele associatie cortex.

Een meer specifiekere indeling van de cerebrale cortex is de indeling die gemaakt is door de Duitse neuroloog Korbinian Brodmann. Brodmann hanteerde een indeling die bestond uit 52 gebieden, welke hij benoemd en genummerd heeft. De numerieke indeling van de gebieden van Brodmann wordt door de huidige wetenschap verkozen boven de Latijnse benaming [3]. De gebieden van Brodmann zijn in figuur 1-3 weergegeven. Belangrijke gebieden met betrekking tot de motoriek zijn de gebieden 4 (de primaire motorische schors) en 6 (de premotorische schors) [1].



Figuur 1-3 Gebieden van Brodmann [5]

De gebieden die betrokken zijn bij de motoriek zijn de gebieden 4 (de primaire motorische schors) en 6 (de premotorische schors).

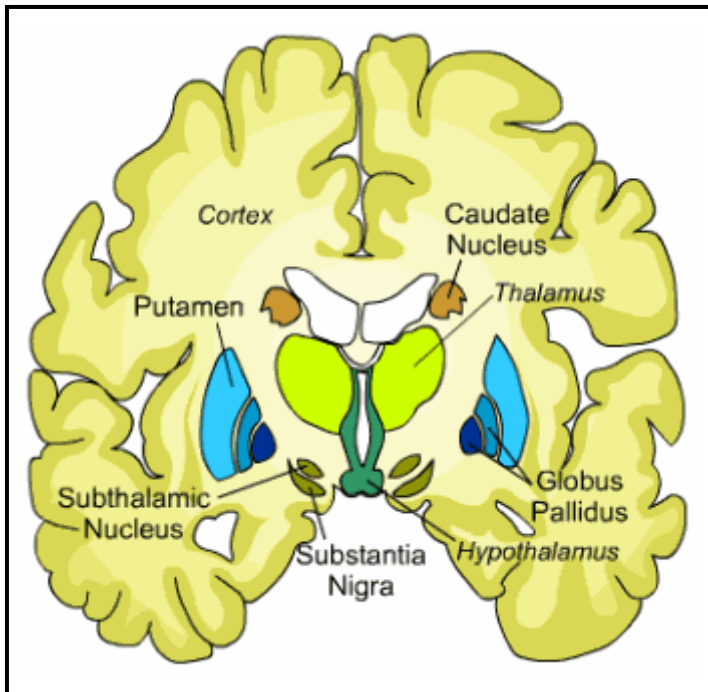
De neocortex bestaat uit 6 lagen. In de derde en vijfde laag zijn er piramidale neuronen aanwezig. De axonen van de piramidale neuronen in de derde laag eindigen veelal in de cortex. In tegenstelling tot de piramidale neuronen in de derde laag projecteren de piramidale neuronen (met langere axonen) in de vijfde laag naar structuren buiten de cortex [5]. Deze neuronen zijn onderdeel van het piramidaal systeem welke verderop besproken zal worden.

De allocortex bestaat uit 2 centra. Deze zijn de bulbus olfactorius en de hippocampale formatie. De hippocampale formatie bestaat uit de *enthorinal region*, en de hippocampus. De hippocampus bestaat uit de Ammon's horn(CA), subiculum en de dentate fascia [17].

De subcorticale nuclei zijn de nucleus caudatus, putamen, globus pallidus en de amygdala. Dit zijn de kernen die de basale ganglia vormen [5].

Diencephalon

De diencephalon bestaat uit de epithalamus, thalamus, subthalamus en de hypothalamus. Deze structuren omvatten meerdere substructuren (zie fig. 1-4) De subthalamicus en de globus pallidus behoren samen met de zona incerta tot de subthalamus [5].



Figuur 1-4 Diencephalon [5]

De diencephalon bestaat uit de hypothalamus, thalamus, epithalamus(niet weergegeven) en de subthalamus. De subkernen van de subthalamus zijn de globus pallidus, nucleus subthalamicus en de zona incerta (niet weergegeven).

Mesencephalon

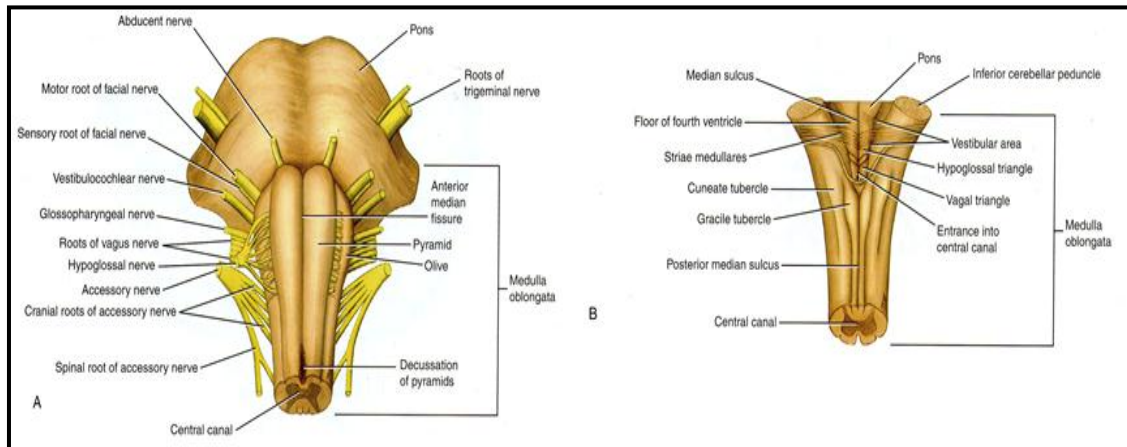
De mesencephalon is het gedeelte van de hersenen tussen de diencephalon en de pons.(fig 1-1) De substantia nigra is een structuur welke tot de mesencephalon behoort [6].

Achterhersenen

De achterhersenen bestaan uit de pons, medulla oblongata en het cerebellum. De pons bestaat uit diverse nuclei en zenuwbanen.

De medulla oblongata verbindt de pons met het ruggenmerg. In figuur 1-5a is het vooraanzicht van de hersenstam weergegeven. Mediaal is er een inkeping, namelijk de *anterior median fissure*. Aan weerszijden van de anterior median fissure zijn er zwellingen aanwezig. Deze worden piramides genoemd. De piramides bevatten bundels van corticospinale zenuwen. Corticospinale zenuwen ontspringen vanuit de primaire motorische cortex en projecteren naar het ruggenmerg. De kruising van de zenuwen uit de twee hersenhelften vindt plaats in de medulla oblongata. Dit zorgt ervoor dat de spieren in het

linkerdeel van het lichaam aangestuurd worden door het rechter hersenhelft en de spieren in het rechterdeel van het lichaam aangestuurd worden door de linker hersenhelft [1].



Figuur 1-5 Medulla oblongata

A: Vooraanzicht van de medulla oblongata **B:** Achteraanzicht van de medulla oblongata

Het cerebellum bestaat uit een cortex en uit nuclei. Cerebellaire nuclei zijn de fastigial nucleus, dentate nucleus, emboliform nucleus en de globose nuclei.

Basale ganglia

De basale ganglia zijn een verzameling kernen gelegen in de voorhersenen. Deze kernen liggen diep in de cerebrale hemisferen. De kernen die tot de basale ganglia gerekend worden zijn de nucleus caudatus, putamen, interne globus pallidus (GPi) en externe globus pallidus (GPe) en de amygdala. De amygdala hoort per definitie bij de basale ganglia, maar behoort vanuit functioneel opzicht tot het limbische systeem. De nucleus caudatus en het putamen behoren histologische tot eenzelfde structuur, namelijk de (neo)striatum. De axonen die de nucleus caudatus en het putamen verbinden worden samen de *internal capsule* genoemd. Het putamen en de globus pallidus samen worden de lentiform of lenticular nucleus genoemd. Vanwege de complexe verbindingen met de overige kernen van de basale ganglia worden de nucleus subthalamicus (gelegen in de diëncephalon) en de substantia nigra (gelegen in het mesencephalon) ook gerekend tot de basale ganglia. De substantia nigra bestaat uit twee delen, de substantia nigra pars compacta(SNc) en de substantia nigra pars reticulata (SNr) [6].

2. Het motorisch systeem

De motorische pathways

De neuronen in de primair motorische cortex controleren de activiteit van de skeletspieren door middel van dalende banen. Deze pathways worden dalende banen genoemd, omdat deze in de cortex beginnen en de lagere neuronen in de neurale as beïnvloeden. Dit kunnen zowel de neuronen in de hersenstam zijn als in het ruggenmerg. Deze banen bestaan uit 3 neuronen.

Het eerste neuron is de 'upper motor neuron'. Dit is de afferente piramidale neuron vanuit de cerebrale cortex of de afferente neuron vanuit de hersenstam die naar het ruggenmerg projecteert.

Het tweede betrokken neuron in dit pathway is het schakelneuron in het ruggenmerg. Deze zorgt voor de innervatie van de 'lower motor neuron'.

De lower motor neuron is tevens het derde neuron in de pathway. Dit neuron innerveert uiteindelijk de desbetreffende spieren [1].

De corticospinale pathway

De corticospinale pathway is een directe verbinding tussen de piramidale cellen van de cortex en het ruggenmerg en is betrokken bij de regulatie van de fijne bewegingen van de vingers en handen.

Het piramidaal systeem is een andere benaming voor de corticospinale pathway. Deze benaming is afgeleid uit de piramidevorm die de zenuwbundels aannemen wanneer ze ter hoogte van de medulla oblongata over elkaar heen lopen [6].

Piramidale cellen liggen in de 5^{de} laag van de cerebrale cortex. Een derde van de axonen van piramidale cellen ontspringen uit de primaire motorische cortex (area 4), een derde uit de secundaire motorische cortex (area 6) en een derde uit de pariëtale kwab (area 1, 2 en 3). De piramidale neuronen die ontspringen uit de area's 4 en 6 beïnvloeden de motoriek. De piramidale neuronen die uit de area's 1, 2 en 3 ontspringen reguleren niet de motorische activiteit, maar beïnvloeden de sensorische input in het zenuwstelsel [1].

De piramidale neuronen lopen naar het ruggenmerg waar ze via schakelneuronen motorische alfa en gamma neuronen innervieren [1]. Vervolgens innervieren alfa neuronen de skeletspieren, terwijl de gamma neuronen de spierspoeltjes gewikkeld om dwarsgestreepte spiervezels innervieren [1].

De corticobullaire pathway

De corticobullaire pathway bestaat uit een verzameling zenuwen die naar de motorische nuclei (incl. reticulair formatie en *red nucleus*) in de hersenstam en naar craniale nuclei projecteren. Deze zenuwen kunnen ook onderdeel zijn van een ander pathway. De cortico-reticulair zenuwen zijn onderdeel van de indirecte pathway voor de vrijwillige motoriek en zijn betrokken bij de regulatie van de spierspanning .

De motorische zenuwen die naar de craniale nuclei projecteren zijn lower motor neurons. Deze worden door beide hersenhelften geïnnerveerd. De volgende nuclei worden ondergebracht onder de craniale nuclei: oculomotor, trochlear, trigeminal, abducens, facial, glossopharyngeal en vagus, spinal accessory en hypoglossal nucleus.

Een ander subgroep vormen de cortico-pontine zenuwen. Dit zijn zenuwen die vanuit de cortex de pontine nuclei in de hersenstam innervieren. Vervolgens projecteren de zenuwen vanuit de pontine nuclei naar het cerebellum [6].

De rubrospinale pathway

De rubrospinale pathway is onderdeel van het niet-piramidaal systeem en bestaat uit de zenuwen die ontspringen vanuit de motorische gebieden in de cerebrale cortex en het cerebellum die vervolgens projecteren naar de *red nucleus*. De neurale input vanuit de cortex innerveert vervolgens de zenuwen in de red nucleus die naar het ruggenmerg projecteren. Zo ontstaat een pathway bestaande uit twee stadia. De significantie van deze pathway bij de mens is niet bekend. Bij primaten speelt deze pathway een rol bij *flexie*^{*}, echter bij de mens is de cortico-spinale pathway voor de flexie de dominante pathway [6].

^{*} Definitie in het zakwoordenboek der Geneeskunde (29^{ste} druk): “*Flexie: Buigbeweging in een gewricht door de buigspieren.*”[19]

De reticulospinale pathway

De reticulospinale pathway is onderdeel van de indirecte route voor de controle van de motoriek. De reticulaire formatie is betrokken bij deze pathway.

De reticulaire formatie (RF) is een verzameling van kernen in de hersenstam die verscheidende functies heeft. In tabel 2.1 zijn de subkernen weergegeven. Het is mogelijk om een functionele indeling te maken. In de RF bevinden zich het ademhalingscentrum en het cardiovasculaire centrum. Deze centra reguleren de hartslag en de respiratie. Het *ascending reticular activating* system bestaat uit neuronen die via de thalamus naar de cerebrale cortex projecteren. Dit systeem is betrokken bij het bewustzijn. Daarnaast zijn er pre-cerebellaire nuclei. Deze projecteren naar het cerebellum.

Tabel 2.1 Subkernen van de reticulaire formatie [41]

Gebied	Subkernen van de reticulaire formatie
Medulla oblongata	Laterale reticulaire nucleus
Middenhersenen	Cuneiform nucleus
	Pedunculopontine tegmental nucleus
	Retrorubral area
	Subcuneiform nucleus
Pontine	Caudal pontine reticular nucleus
	Inferior central nucleus
	Medial pontine reticular formation
	Nucleus of medial eminence
	Oral pontine reticular nucleus
	Reticulotegmental nucleus
	Serotonergic cell group B8
	Superior central nucleus

Gebieden in de reticulaire formatie zijn tevens betrokken bij de motoriek. Deze zijn de pontine kernen en de medullaire reticulaire formatie. Motorische input wordt via het corticobulair kanaal verkregen vanuit de cerebrale cortex. De activiteit van de reticulaire formatie beïnvloedt de spierspanning, die gereguleerd wordt via twee banen. Deze zijn de pontine (of mediale) reticulospinaal kanaal en het medullaire (laterale) reticulospinaal kanaal [6].

De zenuwen die ontspringen vanuit de pontine kernen innervieren via interneuronen de axiale spieren en de extensoren van de extremiteiten.

De zenuwen die vanuit de medullaire reticulaire formatie ontspringen, beïnvloeden ook de axiale spieren. Maar deze inhiberen de extensoren en hebben daardoor een complementaire werking aan de mediale baan. De mate van activiteit van het laterale reticulospinaal kanaal hangt af van de input vanuit de cortex [6].

De laterale vestibulospinale pathway

Deze zenuwbaan begint in de laterale vestibulaire kernen. De neuronen dalen af zonder te kruisen in de medulla en lopen door het ruggenmerg en innervieren uiteindelijk de motorische neuronen die de axiale spieren aansturen. De neuronale input wordt verzorgd door het cerebellum en het vestibulaire systeem. Er is geen input vanuit de cortex. Deze baan is zeer belangrijk, omdat deze een brug vormt tussen de vestibulaire invloeden zoals zwaartekracht en evenwicht en de regulatie van de axiale spieren.*

Het vestibulair systeem ontvangt sensorische informatie over de houding van de spieren en bepaalt vervolgens de verandering die gedaan moet worden in relatie tot de zwaartekracht. Het lateraal vestibulospinaal kanaal zorgt voor excitatie van extensoren en verhoogt de spierspanning. Hiermee wordt het mogelijk gemaakt om bewegingen tegen de zwaartekracht uit te voeren [6].

De mediaal longitudinaal fasciculus

De mediaal longitudinaal fasciculus is een traject van zenuwen die tussen het ruggenmerg en de hersenstam lopen. De functie van hiervan is het coördineren van de oog- en nekbewegingen; en bestaat uit drie componenten, namelijk de vestibulaire zenuwen,

* Axiale spieren zorgen voor de positionering van het axiale skelet. De axiale spieren zijn de spieren van het hoofd en hals, van de wervelkolom, de romp en van de bekkenbodem [11].

visiomotorische zenuwen en visie-gerelateerde zenuwen. De dalende zenuwen vanuit de mediale vestibulaire nuclei en de oplopende zenuwen naar de mediaal, inferieur en superieur gelegen vestibulaire kernen zijn onderdeel van de mediaal longitudinaal fasciculus.

Daarnaast zorgen de visiomotorische zenuwen voor de verbindingen tussen de verschillende nuclei die betrokken zijn bij de oogmotoriek. Onder de visie gerelateerde zenuwen worden de zenuwen verstaan die de mediaal longitudinaal fasciculus van visuele informatie voorzien.

Een van de kernen die zorgt voor de sensorische informatie voorziening is de superior colliculus. Deze kern zorgt voor de coördinatie van de oogreflex en de beweging van het oog. De superior colliculus ontvangt sensorische input vanuit de visuele associatie cortex, dit komt overeen met de gebieden 18 en 19 in figuur 1-3 [6].

Regulatie

Motorische activiteit wordt door de motorische gebieden (gebieden 4 en 6) in de cortex en door nuclei in de hersenstam gereguleerd. De twee belangrijke hersenstructuren die de motoriek reguleren zijn het cerebellum en de basale ganglia [1].

Cerebellum

Het cerebellum is betrokken bij de coördinatie en planning van beweging. Het cerebellum ontvangt input van o.a. het ruggenmerg, het vestibulair systeem, de hersenstam en de cerebrale cortex. Deze input is exciterend en beïnvloedt de activiteit van de interneuronen in de cortex van het cerebellum en de Purkinje neuron. Dit is het enige neuron die de cerebellaire cortex verlaat. De Purkinje neuron projecteert naar de intercerebellaire nuclei en inhibeert deze.

Het cerebellum kan in drie functionele delen ingedeeld worden. Deze functionele delen zijn het vestibulocerebellum, het spinocerebellum en het pontocerebellum. De benaming van deze gebieden is afgeleid van de bijbehorende cerebellaire input.

Vestibulocerebellum

De neuronen van het vestibulocerebellum projecteren naar de fastigial nucleus. Vervolgens projecteren de neuronen vanuit de fastigial nucleus naar de vestibulaire nuclei en de reticulair formatie. Dit deel van het cerebellum is verantwoordelijk voor balans en gang.

Spinocerebellum

Het spinocerebellum projecteert naar de fastigial nucleus, en coördineert daarmee de activiteit van de spieren van de ledematen. Daarnaast vergelijkt het spinocerebellum de geplande en de daadwerkelijk uitgevoerde beweging. Dit doet het cerebellum via de emboliform nucleus en de globose nuclei. Deze nuclei worden de intermediaire nuclei genoemd. De intermediaire nuclei projecteren naar de thalamus en vervolgens naar de gebieden van de motorische cortex die de bewegingen van de ledematen reguleren. Ook projecteren de efferente neuronen van de intermediaire kernen naar de red nucleus en andere kernen in de hersenstam.

Pontocerebellum

Het pontocerebellum projecteert naar de dentate nucleus. De efferente neuronen projecteren naar de thalamus. En vanuit de thalamus projecteren de neuronen naar de motorische gebieden van de cerebrale cortex. De functie van het pontocerebellum is het coördineren van willekeurige bewegingen en het plannen van beweging [6].

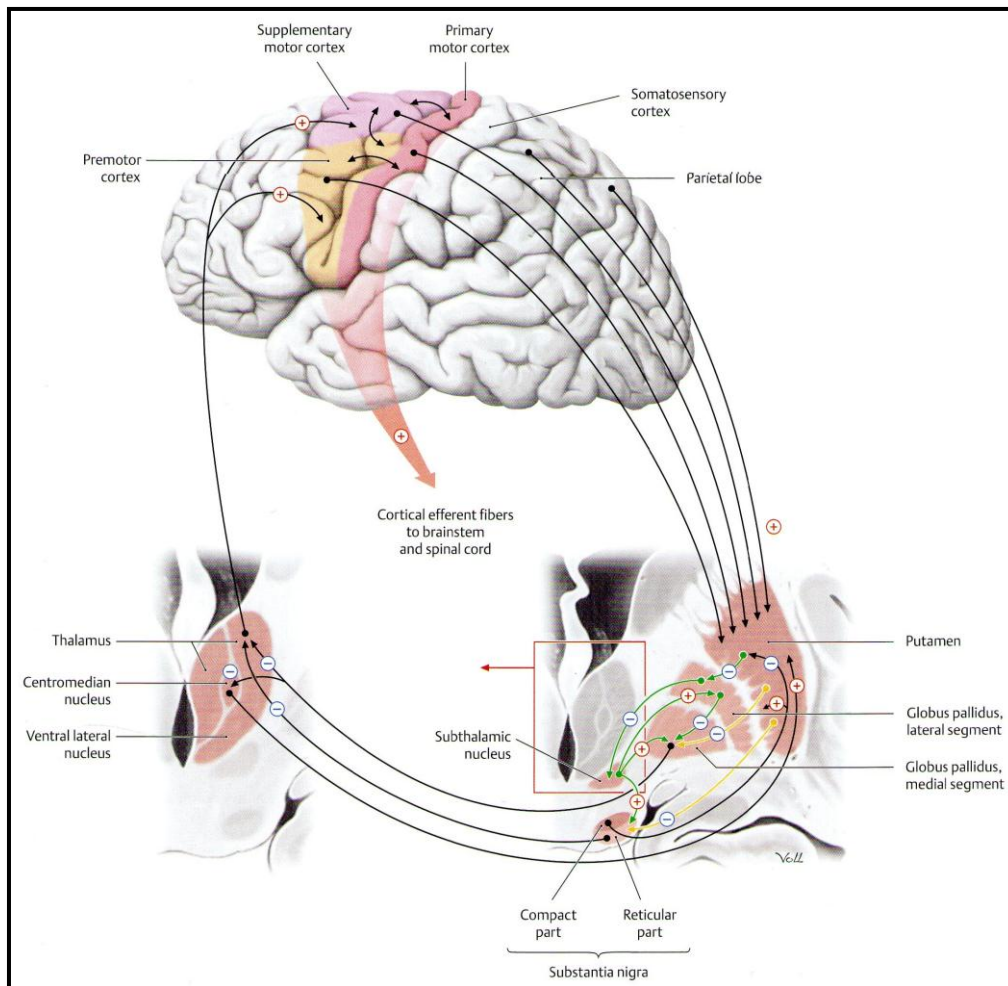
Basale ganglia

Naast het cerebellum zijn ook de basale ganglia betrokken bij de regulatie van de motoriek. De basale ganglia spelen een rol bij de regulatie van complexe motorische activiteit, zoals bewegingen waarbij vaardigheden vereist zijn (bijv. het schrijven). Twee aspecten spelen een rol bij de totstandkoming van deze bewegingen. Namelijk de initiatie en de kwaliteit van de beweging. De kernen binnen de basale ganglia zorgen voor de regulatie van de snelheid en de frequentie van de beweging. Ook zijn er kernen die de cognitieve aspecten van de beweging beïnvloeden. Deze kernen spelen een rol bij het plannen van de volgorde van de verschillende bewegingen die vereist zijn voor de gewenste activiteit.

De neuronale input in de basale ganglia ontvangen de nucleus caudatus en het putamen (striatum). Dit zijn de neuronen die ontspringen vanuit de motorische gebieden in de cortex en vanuit gebieden in de associatie cortex. Ook ontvangt de striatum input vanuit de substantia nigra pars compacta en de centromediane nucleus van de thalamus. Vervolgens wordt deze informatie doorgegeven aan de interne globus pallidus en de substantia nigra pars reticulata. Deze verbinding is de directe projectie naar de interne globus pallidus en de substantia nigra pars reticulata. Daarnaast is er nog een indirecte verbinding tussen de

striatum en de interne globus pallidus/substantia nigra pars reticulata. De indirecte pathway wordt gevormd door de projectie naar de nucleus subthalamicus via de externe globus pallidus. Vervolgens projecteert de nucleus subthalamicus naar de interne globus pallidus. De externe globus pallidus en de interne globus pallidus zijn ook onderling verbonden.

De efferente neuronen van de basale ganglia ontspringen vanuit de thalamus. De belangrijkste output van de basale ganglia is het neuron die ontspringt vanuit de interne globus pallidus en die projecteert naar de 'relay nuclei', ventraal anterieure en laterale kernen van de thalamus. Ook heeft de substantia nigra pars reticulata efferenten die naar de ventraal laterale kernen projecteren. De efferente neuronen van de thalamus projecteren terug naar de motorische cortex, namelijk naar de premotorische, supplementaire motorische (mediale deel van de premotorische cortex) en frontale cortex. Dit zijn de corticale gebieden die betrokken zijn bij de planning en de regulatie van de motoriek. Door de vorming van dit circuit fungeren de basale ganglia als een subloop van het motorisch systeem. Deze circuit tussen de basale ganglia en de cerebrale cortex wordt de cortico-striatal-thalamic-cortical loop (CSTC-loop) genoemd. Zie figuur 2-1 voor een overzicht van de CSTC-loop [6].



Figuur 2-1 De CSTC-loop De corticale input in de basale ganglia wordt naar het putamen geprojecteerd. De afferente neuronen ontspringen vanuit de premotorische cortex, de primaire motorische cortex en de supplementale cortex. Ook zijn er afferente neuronen die ontspringen vanuit de associatiecortex, deze voorzien de basale ganglia van sensorische informatie. Naast de corticale input projecteren ook de efferente neuronen van de substantia nigra pars compacta naar het putamen. Vervolgens projecteren efferenten van het putamen naar de interne globus pallidus (GPi), substantia nigra pars reticulata (SNr) en de nucleus subthalamicus. De efferenten van de nucleus subthalamicus projecteren naar de SNr en de interne en externe globus pallidus. De efferenten van de GPe projecteren vervolgens naar de GPi. De GPi projecteert vervolgens naar de ventral lateral nucleus en de centromedian nucleus van de thalamus. Ook projecteren de efferente neuronen van de SNr naar de ventral lateral nucleus. De efferenten van de ventral lateral nucleus projecteren vervolgens naar de premotorische en supplementary motorische cortex. De efferenten van de centromedian nucleus projecteren terug naar het putamen. Ook zijn de diverse gebieden in de motorische cortex onderling verbonden.

Neurotransmissie binnen de cortico-striatal-thalamic-cortical-loop (CSTC-loop)

De neuronen van de substantia nigra pars compacta bevatten voornamelijk dopamine en de neuronen van de substantia nigra pars reticulata bevatten voornamelijk GABA. De GABAerge efferenten van de substantia nigra pars reticulata hebben een inhiberend effect op de striatum en de thalamus.

Het corpus striatum bevat verschillende efferente neuronen. De efferenten naar de substantia nigra bevatten GABA, Ach en substance P. Deze projecties hebben een inhiberend effect op de substantia nigra. De efferente neuronen naar de globus pallidus bevatten GABA. Deze GABAerge projecties leiden tot de inhibitie van de globus pallidus.

Net als de striatum bevat de globus pallidus ook inhiberende GABAerge neuronen. Deze projecteren naar de thalamus en naar de nucleus subthalamicus. Vanwege de inhibitie van de efferente GABAerge neuronen van de globus pallidus door striatale neuronen heeft de directe pathway tussen de striatum en de interne globus pallidus/substantia nigra pars reticulata een exciterend effect op de thalamus.

De indirecte pathway heeft in tegenstelling tot de directe pathway een inhiberend effect op de thalamus, doordat de striatale GABAerge neuronen de externe globus pallidus inhiberen. Dit veroorzaakt vervolgens de inhibitie van de GABAerge projecties naar de nucleus subthalamicus, en leidt tot de disinhibitie van de efferente neuronen van de nucleus subthalamicus. De efferente neuronen van de nucleus subthalamicus zijn glutaminerge neuronen. Deze zorgen voor excitatie van de interne globus pallidus/substantia nigra pars reticulata en de externe globus pallidus. Vervolgens inhiberen de GABAerge neuronen van de interne globus pallidus/substantia nigra pars reticulata de thalamus.

De efferente projecties van de thalamus en afferente neuronen vanuit de cortex bevatten glutamaat. Deze glutaminerge neuronen zijn exciterend [1].

Dopamine

In de pathologie en de therapie van de ziekte van Parkinson neemt dopamine een belangrijke plaats in (zie hoofdstukken 3 en 5). Daarom zal hieronder de biosynthese, het metabolisme en de fysisch eigenschappen van dopamine besproken worden.

Chemische eigenschappen

In figuur 2-2 zijn de structuren van L-DOPA en dopamine afgebeeld. In tabel 2.2 zijn de chemische eigenschappen van dopamine weergegeven. Deze eigenschappen (molaire massa en logP) bepalen de passering door de bloedhersenbarrière. Dopamine kan de bloedhersenbarrière niet passeren vanwege haar chemische eigenschappen[9] in tegenstelling tot L-DOPA [10].

Tabel 2.2 Chemische eigenschappen van L-DOPA en Dopamine

	L-DOPA	Dopamine
Molecuulgewicht (g/mol)	197,2	153,2
logP	-2,7	-1

Biosynthese

De precursor van dopamine is levodopa (chemische naam: l-dihydroxyfenylalanine, L-DOPA). L-DOPA ontstaat uit tyrosine na een hydroxyleringsreactie. Deze reactie wordt gekatalyseerd door het enzym tyrosine hydroxylase (TH). Deze reactie is tevens de snelheidsbepalende reactie. Vervolgens wordt L-DOPA door het enzym DOPA decarboxylase (AADC) omgezet in dopamine. Hierbij raakt het molecuul een carboxylgroep kwijt. De gevormde dopamine wordt opgenomen in vesicles door middel van de vesiculaire monoamine transporter (VMAT). Dopamine kan vervolgens ook omgezet worden in noradrenaline in aanwezigheid van het enzym dopamine β -hydroxylase [7].

De omzetting in dopamine is mogelijk in cellen met een significante TH concentratie en een beperkte dopamine β -hydroxylase concentratie. Dit is onder andere mogelijk in de catecholinerge neuronen in de hersenen, het ventrale tegmentale gebied, de sympathische ganglia en het bijniemerg.

In de periferie wordt gesynthetiseerde of intestinaal opgenomen dopamine meteen omgezet in dopaminesulfaat door fenol sulfotransferase. Deze omzetting leidt tot de inactivatie van dopamine [7].

Metabolisme

Om de impulsoverdracht over de synapsen van dopaminerge neuronen te beëindigen kunnen twee mechanismen tewerkgesteld worden. Dopamine kan heropgenomen worden in het presynaptische neuron. Dit is mogelijk met behulp van de dopamine transporter (DAT). De resterende dopamine in de synapsspleet wordt gemetaboliseerd door de enzymen monoamineoxidase (MAO) en catechol-O-methyl transferase (COMT). Er zijn twee vormen

MAO's, namelijk MAO-A en MAO-B. Hoewel MAO-A in lage concentraties aanwezig is in de dopaminerge neuronen, wordt dopamine voornamelijk door MAO-B geoxideerd.

MAO-B is aanwezig in serotonerge neuronen en gliacellen*. Doordat de plek van expressie verschilt van de plek van de biosynthese van dopamine voorkomt MAO-B dat dopamine niet-dopaminerge neuronen beïnvloedt. De oxidatie van dopamine leidt tot de vorming van DOPAC (3,4-dihydroxyfenylethaanzuur). DOPAC wordt vervolgens door COMT omgezet in homovanilline zuur (HVA). HVA is de voornaamste metaboliet van dopamine en wordt met de urine uitgescheiden. COMT is ook in staat om L-DOPA om te zetten in het inactieve 3-OMD (3-O-methyl-dopa). COMT is aanwezig in zowel de periferie als in de gliacellen [7].

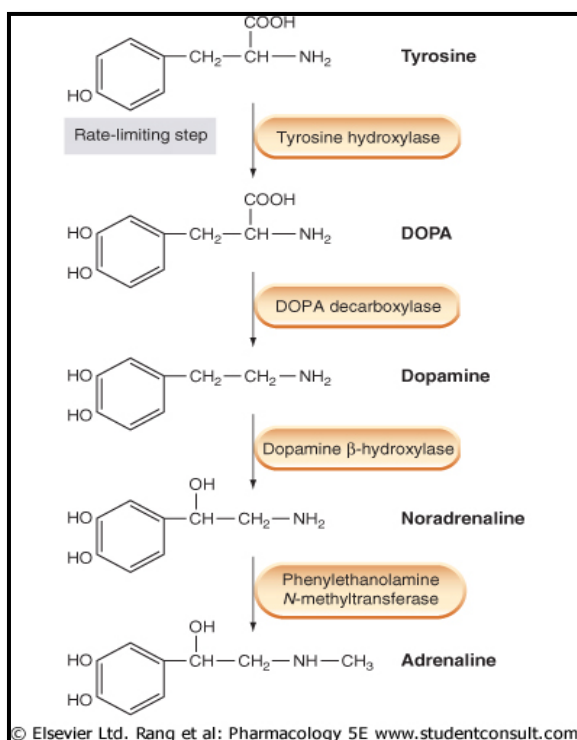
Functie

In het centrale zenuwstelsel is de substantia nigra pars compacta en het ventrale tegmentale gebied de voornaamste plekken waar de dopaminerge neuronen zich bevinden. De neuronen in het ventrale tegmentale gebied zijn betrokken bij het mesocortical-mesolimbisch systeem. Deze systemen spelen een rol bij beloning, emoties en cognitie. De neuronen in de substantia nigra pars compacta zijn onderdeel van de nigrostriatale pathway. Deze pathway is betrokken bij de regulatie van de motoriek.

Dopamine in de periferie is betrokken bij de regulatie van de bloeddruk. Dopamine beïnvloedt de vasodilatatie door de effecten op de sympathische en renale mechanismen. Dit zijn de invloeden op nefronen en de secretie van renine en op de hemodynamica**. Daarnaast heeft DA ook invloed op de secretie van aldosteron uit de bijnieren en de functionering van het gastro-intestinale systeem [7].

* Gliacellen zijn cellen in het zenuwstelsel die de neuronen voeden en ondersteunen in hun structuur.

** Hemodynamica is de leer van de beweging van het bloed.[30]



Figuur 2-2 Biosynthese van catecholamines Vanuit tyrosine ontstaat door middel van hydroxylatie DOPA. DOPA wordt vervolgens door het enzym DOPA decarboxylase omgezet in dopamine. De stoffen afgebeeld in dit figuur zijn catecholamines. Karakteriserend voor deze groep stoffen is dat deze verbindingen een benzeenring, twee hydroxylgroepen, een tussenliggende ethylketen en een aminegroep bevatten en dat ze afgeleid zijn van het aminozuur tyrosine [8].

Dopamine receptoren

Dopaminereceptoren zijn G eiwit-gekoppelde receptoren (GPCR). Er zijn vijf soorten dopaminereceptoren. Dit zijn de receptoren D1, D2, D3, D4 en D5. De dopaminereceptoren worden geclassificeerd in twee typen, type D1 en type D2. Tot het type D1 behoren de receptoren D1 en D5. Tot het type D2 behoren de receptoren D2, D3 en D4. De receptoren van het type D1 (receptoren D1 en D5) stimuleren de activiteit van adenylyl cyclase. Adenylyl cyclase is onderdeel van de signaaltransductieroute van de GPCR. De stimulatie van adenylyl cyclase leidt tot excitatie van het neuron. Echter, de receptoren van het type D2 (receptoren D2, D3 en D4) inhiberen de activiteit van adenylyl cyclase. Dit leidt tot inhibitie van het desbetreffende neuron.

Dopaminereceptoren komen zowel voor in het centrale als in het perifere zenuwstelsel. De subtypen D1 en D2 komen voor in de striatum, de hippocampus, de amygdala en in de neocortex. Receptor D5 komt voor in limbische gedeelten van de hersenen. Receptor D3

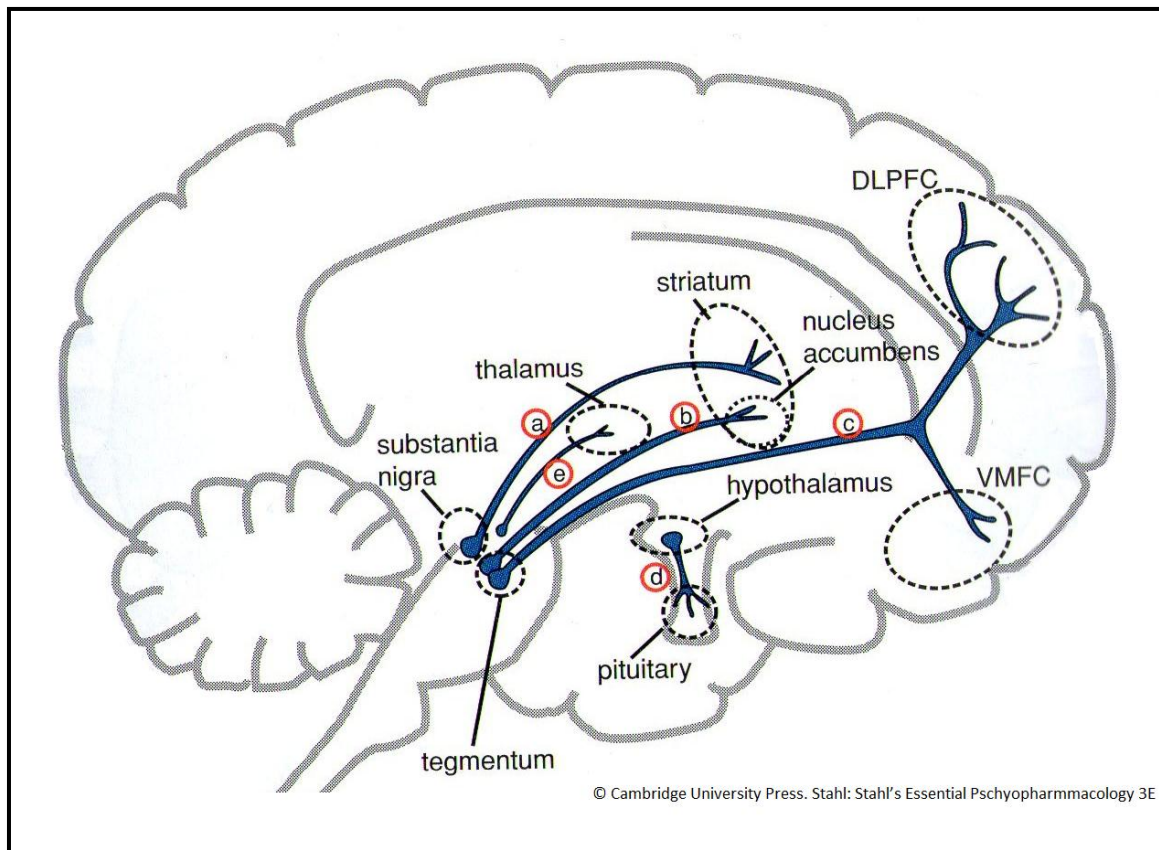
komt ook voor in de hersenen en in lage concentraties in de dopaminerge neuronen. Receptor D4 komt o.a. voor in de hippocampus, amygdala en de neocortex. In de periferie is de concentratie van dopaminereceptoren veel lager in vergelijking met de hoeveelheid in de hersenen. Door blokkade van de receptoren of door middel van knock-out muizen is het farmacologische effect van de verschillende subtypen bestudeerd. Uit onderzoek blijkt dat blokkade van D1-receptoren leidt tot de inductie van catalepsie. Blokkade van D2-receptoren heeft gevolgen voor de motoriek, voor beloningsmechanismen en het endocriene systeem. Deficiëntie van het gen coderend voor de D3-receptor is een van de factoren die meespelen bij het ontwikkelen van neuroleptica-geïnduceerde tardieve dyskinesie. De D4-receptor heeft geen invloed op de motoriek, maar is betrokken bij de respons op psychostimulantia. Blokkade van D5 receptoren heeft niet geleid tot een specifiek fenotype [7].

Dopamine pathway

Zoals hiervoor al besproken is, is dopamine betrokken bij meerdere functies. Er zijn vijf pathways in het centrale zenuwstelsel gedefinieerd waarbij dopamine betrokken is (fig. 2-3). Dit zijn de mesolimbische pathway, de mesocorticale pathway, de tuberoinfundibulaire pathway, de nigrostriatale pathway [13] en de pathway waarbij de thalamus dopaminerge projecties uit meerdere nuclei ontvangt, zoals de ventrale mesencephalon en de hypothalamische kernen [4]. De functie van de laatstgenoemde pathway is nog onbekend [4].

Mesolimbische pathway

De mesolimbische pathway begint bij het ventrale tegmentale gebied (VTA). De dopaminerge neuronen in de VTA projecteren naar de nucleus accumbens (ventrale deel van de striatum) en naar structuren in de prefrontale cortex die deel uitmaken van het limbisch systeem (zie fig. 2-4 voor een overzicht van het limbisch circuit). De nucleus accumbens is het beloningscentrum in de hersenen. De mesolimbische pathway is betrokken bij de regulatie van emotioneel gedrag welke bepaald wordt door beloning en straf [7,15].



Figuur 2-3 Dopamine pathways in het centraal zenuwstelsel[4] Er zijn vijf dopamine pathways in het centraal zenuwstelsel gedefinieerd. **a** De **nigrostriatale pathway** bestaat uit de projecties vanuit de substantia nigra naar de basale ganglia. **b** De **mesolimbische pathway** bestaat uit de projecties vanuit de ventrale tegmentale gebied van de middenhersenen naar de nucleus accumbens. **c** De **mesocorticale pathway** bestaat uit de projecties vanuit de ventrael tegmentale gebied van de middenhersenen naar de prefrontale cortex. **d** **Tuberoinfundibulaire pathway** **e** Dopaminerge projecties naar de thalamus vanuit meerdere structuren zoals de ventrale mesencephalon, hypothalamische nuclei en de periaqueductal gray.

Mesocorticale pathway

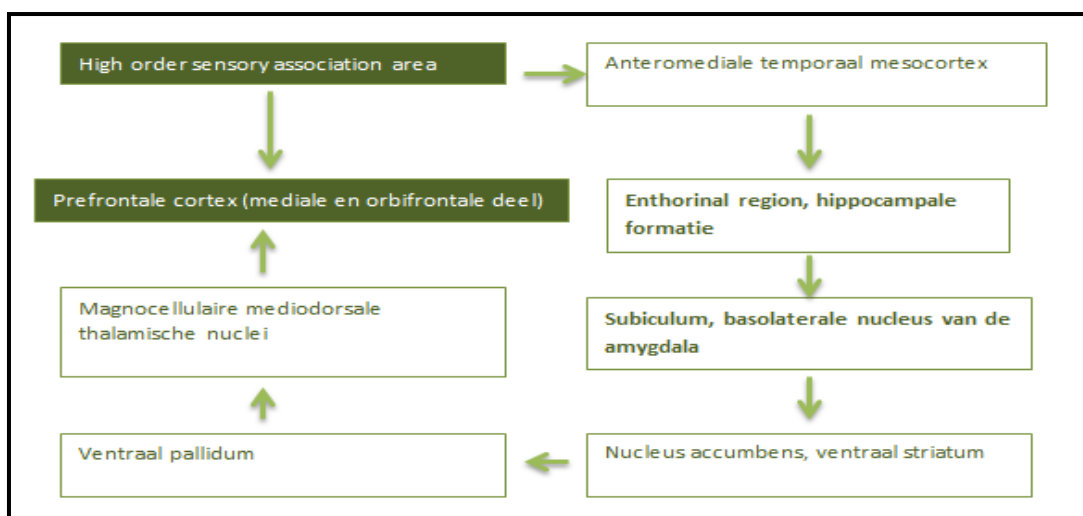
Naast het mesolimbische pathway ontspringen er ook dopaminerge neuronen in het VTA die naar gebieden in de frontale cortex projecteren. Deze neuronen vormen de mesocorticale pathway en zijn betrokken bij motivatie en emotionele reacties [15].

Tuberoinfundibulaire pathway

De tuberoinfundibulaire pathway bestaat uit de dopaminerge projecties van de hypothalamus naar de infundibulaire regio. Deze pathway is betrokken bij de inhibitie van de secretie van prolactine uit de hypofyse. Prolactine is een hormoon welke o.a. betrokken is bij lactatie [12].

Nigrostriatale pathway

De nigrostriatale pathway bestaat uit de dopaminerge projecties van de substantia nigra pars compacta naar de striatum. Deze projectie heeft invloed op de CSTC-loop. De dopaminerge neuronen van de nigrostriatale pathway bevatten 75% van de totale hoeveelheid dopamine in de hersenen [7]. Zoals eerder vermeld bevinden twee soorten dopaminereceptoren in de basale ganglia, dit zijn de receptoren D1 en D2. Deze receptoren bevinden zich op de GABAerge-neuronen in de striatum. D1 receptoren zitten op de GABAerge neuronen welke de directe pathway tussen de striatum en de interne globus pallidus/substantia nigra pars reticulata stimuleren. De GABA-erge neuronen die onderdeel zijn van de indirecte pathway bevatten D2-receptoren. Innervatie van de D2-receptoren leidt tot de vermindering van het effect van de indirecte pathway [14].



Figuur 2-4 Het limbisch systeem Limbische structuren (vetgedrukt) ontvangen sensorische informatie vanuit de sensorische cortex via de anteromediale temporaal cortex. Vervolgens projecteren limbische structuren naar de prefrontale cortex via relay nucleï [17].

3. Neuropathologie van de ziekte van Parkinson

De ziekte van Parkinson is een progressieve ziekte welke gekenmerkt wordt door neuronaal verlies en veranderingen in het neuronale cytoskelet wat leidt tot de vorming van Lewy inclusies. Niet alleen de neuronen van het centraal zenuwstelsel zijn hierbij aangetast, maar ook neuronen van het perifeer en het enterisch zenuwstelsel [16,17].

Lewy pathologie

Vorming van Lewy inclusies

Lewy inclusies bestaan voornamelijk uit verkeerd gevouwen en geaggregeerde α -synucleïne. A-synucleïne is een presynaptische proteïne met een lengte tussen de 127-140 aminozuren en is waarschijnlijk betrokken bij het transport van synaptische vesicles. A-synucleïne is in de ontvouwde vorm oplosbaar in het cytosol.

In de Lewy pathologie vindt er een conformatieverandering van de α -synucleïne plaats waardoor er een β -sheet gevormd wordt. Door de conformatieverandering hebben de α -synucleïne monomeren neiging om te aggregeren. In de aggregatietoestand worden er zeer slecht oplosbare inclusies gevormd. De inclusies bestaan niet alleen uit α -synucleïne, maar uit een combinatie van proteïnen. Deze proteïnen kunnen onderdeel zijn van een cellulaire reactie of deze kunnen ingesloten zijn tijdens de vorming van de Lewy inclusies.

De onderliggende reden voor het uitblijven van een afweerreactie om de verkeerd gevouwen α -synucleïne te elimineren en daarmee de aggregatie van α -synucleïne te voorkomen is onbekend. Er is wel bewijs dat zowel de monomeer als de geaggregeerde vorm van α -synucleïne niet pathogeen is. Echter zijn protofibrillen wel pathogeen. Dit zijn intermediaire oligomere producten van α -synucleïne. Neuronen die Lewy inclusies bevatten kunnen overleven, maar dit betekent niet dat de functionele integriteit van het neuron ook intact blijft [17].

Kwetsbaarheid van neuronen voor de Lewy pathologie

De neuronen in het zenuwstelsel zijn in verschillende mate gevoelig voor de abnormaliteiten die zich voordoen in het cytoskelet. In figuur 3-1 zijn de verschillende neuronen in het zenuwstelsel afgebeeld met de bijbehorende mate van gevoeligheid voor de Lewy pathologie.

Door het verschil in gevoeligheid tussen de verschillende neuronen ontstaan er patronen van laesies in het zenuwstelsel. Deze patronen zijn bilateraal symmetrisch voor beide hersenhelften [16,17]. Met behulp van postmortale studies kunnen deze patronen bestudeerd worden en vervolgens ondergebracht worden bij ziektebeelden. Een voorbeeld is de indeling van Braak, welke de stadia van de ziekte van Parkinson beschrijft [17, 18].

Lengte van de axonen en de myelinisatie dikte

*Projecti*neuronen met relatief langere axonen in verhouding tot het cellichaam(1:10.000) zijn gevoelig voor veranderingen in het cytoskelet. Wanneer deze projecti neuronen weinig (of niet) gemyeliniseerd zijn, zijn deze gevoelig voor de Lewy pathologie (Fig. 3-1c).

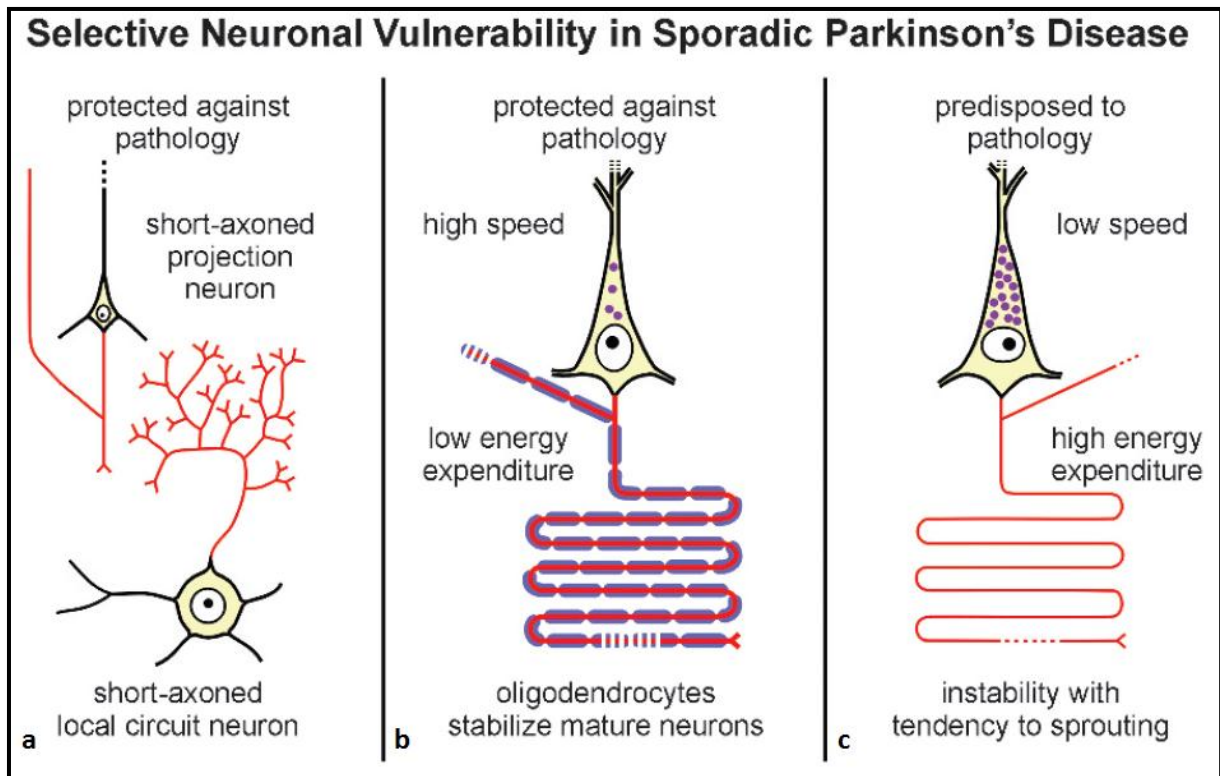
Daarentegen zijn projecterende neuronen en lokale circuitneuronen met korte axonen niet vatbaar voor de veranderingen in het cytoskelet (Fig. 3-1a). Ook zijn projecti neuronen met een dikke myelineschede resistent (Fig. 3-1b).

Neuroprotectieve eigenschappen van de myelineschede

Neuronen die niet gevoelig zijn voor Lewy-bodies zijn sterk gemyeliniseerde neuronen. Myelinisatie is een belangrijke factor, omdat de geleidingssnelheid van impulsen over het axon toeneemt met de dikte van de myelineschede. Door de toename van de geleidingssnelheid neemt daarmee ook het energieverbruik voor de transmissie in het cellichaam af. Hierdoor wordt de cel minder blootgesteld aan oxidatieve stress. Zoals verderop besproken zal worden kan oxidatieve stress bijdragen aan de pathogenese van degeneratieve laesies in de hersenen.

Daarnaast zorgen de oligodendrocyten voor stabilisatie van het axon en het voorkomen van de verspreiding van de Lewy-bodies. Oligodendrocyten zijn cellen die myeline produceren en onderhouden.

Een ander eigenschap van de myelineschede is dat deze een barrière vormt voor virussen en ander pathogenen [17].



Figuur 3-1 De gevoeligheid van neuronen voor het ontwikkelen van Lewy-bodies[17] **a, b** Neuronen met een kort axon en neuronen met een dikke myelineschede zijn resistent voor Lewy-bodies. **c** Neuronen met lange axonen en neuronen die niet of weinig gemyeliniseerd zijn, zijn gevoelig voor Lewy-bodies. Myeline beschermt het neuron tegen Lewy-bodies. Dit is ten gevolge van een viertal kenmerken van de myelineschede. Myelinisatie leidt tot de toename van de geleidingssnelheid van impulsen over het axon. Door de toename van de geleidingssnelheid neemt het energieverbruik voor de transmissie in het cellichaam af. Hierdoor wordt de cel minder blootgesteld aan oxidatieve stress. Oxidatieve stress draagt bij aan de pathogenese van degeneratieve laesies in de hersenen. Een ander beschermende factor is de aanwezigheid van cellen (oligodendrocyten) die myeline produceren en onderhouden. Oligodendrocyten stabiliseren het axon en voorkomen de verspreiding van de Lewy-bodies. Een laatste eigenschap van de myelineschede is dat deze een barrière vormt voor virussen en andere pathogenen [17].

α -synucleïne

Naast de lengte van de neuronen en dikte van myelinisatie van het axon vertonen pathogene neuronen enkele andere gemeenschappelijke eigenschappen. Een daarvan is dat deze neuronen de presynaptische proteïne α -synucleïne bevatten. Ook bevatten de pathogene neuronen granulen met lipofuscine of neuromelanine (NM). Waarschijnlijk spelen deze pigmenten een rol bij de initiatie van oxidatieve crosslinking van de verkeerd gevouwen proteïnen [17].

Neuromelanine

Neuromelanine is een pigment dat zowel in de hersenen als in de periferie voorkomen.

Neuromelanine is een oxidatief bijproduct van de biosynthese van catecholamines in de hersenen. De synthese van granulen met neuromelanine in een individu begint op 3-jarige leeftijd en neemt toe in aantal en omvang totdat het leeftijd van 20 jaar is bereikt. Daarna neemt de omvang van de granulen niet meer toe, maar worden deze donkerder.

Neuromelanine komt voor in catecholaminerge neuronen. In 95% van de dopaminerge neuronen van de substantia nigra komt dit pigment voor. Ook is dit pigment aanwezig in de noradrenerge neuronen van de locus coeruleus. Neuromelanine heeft waarschijnlijk een neuroprotectieve functie in de cel omdat het vrije radicalen en toxines (bv. ijzer) kan neutraliseren [22].

Lipofuscine

Lipofuscine is een pigment waarvan de synthese bij een individu op 3-jarige leeftijd begint. De hoeveelheid lipofuscine in het lichaam neemt toe naarmate de leeftijd van het individu toeneemt. Hierdoor wordt lipofuscine ook het verouderingspigment genoemd. Een hoge concentratie lipofuscine kan de cellulaire functionaliteit negatief beïnvloeden door autofagie* te belemmeren.

Lipofuscine komt voor in hersenstructuren die betrokken zijn bij de initiatie, coördinatie en controle van de motoriek. De structuren die lipofuscine bevatten zijn o.a. de substantia nigra en de globus pallidus.

Een bijzonder kenmerk van lipofuscine is dat deze niet in neuronen voorkomt welke melanine bevatten. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de primaire component van lipofuscine (oxidatieve proteïnen en lipide residuen) weggevangen worden door neuromelanine. Ook is ijzer een component van lipofuscine. Ook deze wordt opgevangen door neuromelanine. Maar deze hypothese wordt tegengewerkt door de observaties van Double et al. Er is geen lipofuscine waargenomen in de gepigmenteerde neuronen van de substantia nigra van parkinsonpatiënten waarvan gedacht wordt dat deze hevige oxidatieve stress ondervinden (zie hfd. 4) [22].

* Tijdens de afbraakstofwisseling in de cel komt er energie vrij. De katabolieten die hierbij ontstaan zijn, worden vervolgens in vacuolen opgeslagen. Dit proces wordt autofagie genoemd.

Potentiële kwetsbare neuronen

Neuronen die bovenstaande kenmerken bevatten en daarom gevoelig zijn voor Lewy pathologie zijn o.a. de projectieneuronen van de neocortex, en sommige subnuclei zoals de ventral tegmentum, delen van de thalamus en de substantia nigra.

Ook is de nervus vagus (hersenzenuw X) gevoelig voor de ontwikkeling van Lewy-bodies, omdat deze niet gemyeliniseerd is en een lang axon heeft. Dit neuron is onderdeel van het parasympatisch zenuwstelsel en ontspringt vanuit de dorsale motor nucleus van de nervus vagus en innerveert het enterisch zenuwstelsel [17]. Het enterisch zenuwstelsel is het zenuwstelsel van het spijsverteringsstelsel. Tevens is het enterisch zenuwstelsel onderdeel van het autonoom zenuwstelsel [1, 20].

Resistente neuronen

Neuronen die niet aangetast worden door Lewy inclusies zijn o.a. de korte piramidale neuronen in de cerebrale cortex. Ook zijn de precerebellaire nuclei en het gehele cerebellum resistent tegen Lewy-bodies. Subcorticale nuclei die ook resistent zijn, zijn o.a. de vestibulaire nuclei, de premotorische en motorische neuronen van het ruggenmerg en de medulla oblongata, de red nucleus, de nucleus subthalamicus en alle relay nuclei in de thalamus. De eigenschappen van een volledig ontwikkelde myelineschede voorkomt de ontwikkeling van Lewy-bodies.

Soorten Lewy inclusies

Er zijn vier soorten Lewy inclusies gedefinieerd. In figuur 3-2 zijn deze afgebeeld.

Lewy-bodies

Lewy inclusies met een ronde vorm worden Lewy-bodies (LB) genoemd (Fig. 3-2c). Deze bevatten een kern die voornamelijk bestaat uit ubiquitine. LB komen voor in cellichamen en zijn in staat om neuromelanine en lipofuscine te verplaatsen [17].

Pale bodies

Lichtgekleurde inclusies met een vage contour zijn de *pale bodies* (Fig. 3-2c). Pale bodies zijn de precursors van Lewy-bodies en komen voor in de cellichamen van zenuwcellen van de substantia nigra en de coeruleus-subcoeruleus die neuromelanine bevatten [17].

Lewy neurieten

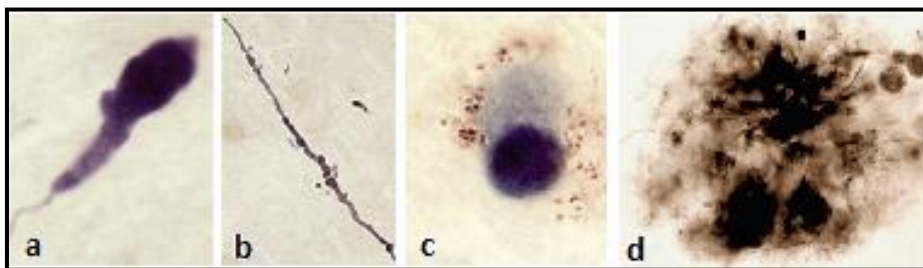
Een ander categorie Lewy inclusies zijn de langwerpige draadvormige of vlamvormige Lewy neurieten (LN) (Fig. 3-2a, b). Uit onderzoeksresultaten door middel van lichtmicroscopie blijkt dat de eerste aggregatiecomplexen van α -synucleïne proximaal van de terminus ontstaan, ondanks het feit dat monomeren van inactieve α -synucleïne op de presynaptisch terminus van de axonen voorkomen.

LN komen voornamelijk voor in de anterieure nucleus olfactorius, in enkele subnuclei van de amygdala en in enkele proneocorticale gebieden.

Verder komen draadvormige LN voor in de intramedullaire en extracerebrale route van de preganglionaire vezels in de nervus vagus en in de axonen van zenuwbanen in de medulla oblongata die catecholaminerge neurotransmitters bevatten [17].

Lewy plaques

De laatste categorie Lewy inclusies worden gevormd door de Lewy plaques. Deze bestaan uit een kern met daaromheen Lewy neurieten (Fig. 3-2d). De kern van de plaque wordt, zoals in de pathologie van Alzheimer, gevormd door extracellulaire β -amyloid. Lewy plaques komen voor in de cerebrale cortex. De vorming van Lewy plaques is afhankelijk van de aanwezigheid van β -amyloid, Lewy-bodies en Lewy neurieten [17].



Figuur 3-2 Lewy inclusies **a,b** Een clubvormige en een draadvormige Lewy neuriet zijn hier afgebeeld. Deze komen voor in de axonen van neuronen in o.a. de amygdala en de corticale lagen V en VI. **c** Een pale body op de achtergrond en een Lewy-body op de voorgrond. Pale bodies zijn de precursors van Lewy-bodies. Lewy-bodies komen voor in de cellichamen van neuronen. **d** Een Lewy plaque, bestaande uit een kern van β -amyloid omsingeld door Lewy neurieten. Lewy plaques komen voor in de zenuwcellen van de cerebrale cortex [17].

Het patroon van Lewy neurieten en Lewy-bodies in de ziekte van Parkinson

De ontwikkeling van de pathologie van de ziekte van Parkinson is door Braak et al.(2009) geënclassificeerd in 6 stadia. In de classificatie wordt er onderscheid gemaakt tussen de presymptomatische stadia (stadia 1-3) en de symptomatische stadia (stadia 4-6).

Deze onderscheiding wordt ondersteund door postmortale studies bij niet-symptomatische individuen boven de 60 jaar. 5-20% van deze individuen vertoonden milde laesies in gebieden in het zenuwstelsel waarvan bekend is dat deze aangetast zijn in de ziekte van Parkinson.

Uit diverse studies blijkt dat de duur van de presymptomatische stadia nogal kan verschillen tussen individuen, van wel 3 jaar tot 40 jaar [17]. Motorische symptomen worden pas waargenomen wanneer 70-80% van de dopaminerge neuronen al verloren zijn (stadium 3) [21].

Stadium 1

In de presymptomatische fase worden de eerste Lewy neurieten en Lewy-bodies waargenomen in de dorsale motor nucleus van de nervus vagus en het intermediaire gedeelte van de reticulair formatie(stadium 1). De catecholaminerge neuronen van deze nuclei zijn pas vanaf stadium 3 betrokken bij de Lewy pathologie.

Dorsale motor nucleus van de nervus vagus

De cholinerge projecties van de dorsale motor nucleus van de nervus vagus innervieren de postganglionaire neuronen van de Auerbach plexus en de Meissner plexus. Deze postganglionaire neuronen innervieren respectievelijk de gladde spieren in de darmwand en de spierlaag in de mucosa.

Bulbus olfactorius

Daarnaast komen Lewy neurieten in het eerste stadium ook voor in de bulbus olfactorius, de tractus olfactorius en de anterieure nucleus olfactorius* [17].

* Dit zijn structuren die behoren tot het orgaan van de reukzin. De reukzenuwen van het reukepitheel eindigen in de bulbus olfactorius(reukcentrum). Vervolgens worden de prikkels via de reukbaan (olfactory tract) doorgegeven aan centra in de cortex. Een aftakking van de reukbaan gaat via de ventrale nucleus olfactorius naar de cortex [5].

Stadium 2

In stadium 2 blijft de Lewy pathologie beperkt tot de medulla oblongata en de pons. De nuclei die Lewy neurieten vertonen zijn de onderste raphe kernen, magnocellulaire reticulair nuclei en het coeruleus-subcoeruleus complex. Dit zijn nuclei die de 'gain setting system' van de medulla oblongata vormen.

'Gain setting system'

Dit systeem fungeert als een sensorische en motorische controle systeem. Somatomotorische en visceromotorische input kan met behulp van dit systeem (gedeeltelijk) geïnhibeerd worden.

Tevens wordt de sensitiviteit en excitatie niveaus gereguleerd van (pre)motorische neuronen die geïnnerveerd worden door de neocortex, magnocellulaire delen van de red nucleus of andere supra medullaire kernen [17].

Magnocellulaire reticulair nuclei

Niet alle neuronen in de magnocellulaire reticulair nuclei worden beïnvloed door de Lewy pathologie. De gigantocellulaire nucleus wordt voornamelijk getroffen door Lewy inclusies. Deze nucleus bevat meerdere typen neuronen. De grote neuronen die een grote hoeveelheid granulen met lipofuscine bevatten zijn betrokken bij de Lewy pathologie.

Maar de premotorische en motorische neuronen – welke een kleine hoeveelheid lipofuscine bevatten – en ook de kleine neuronen zijn niet gevoelig voor Lewy inclusies [17].

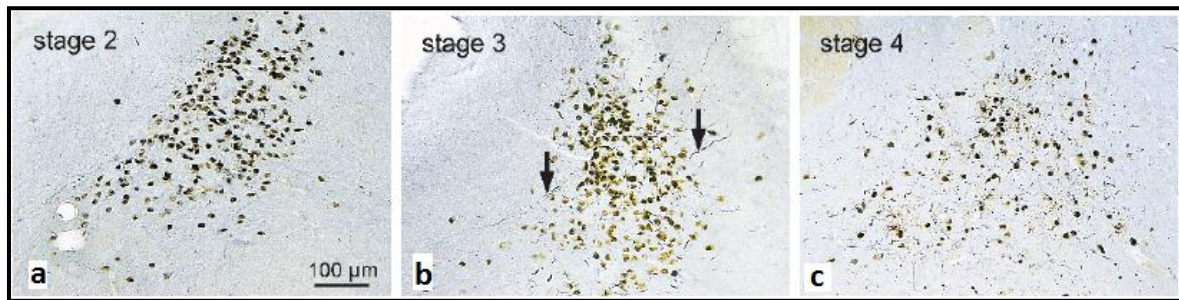
Raphe kernen

De neuronen in de raphe kernen die Lewy pathologie vertonen zijn de serotonerge neuronen die lipofuscine bevatten. Dit zijn voornamelijk de neuronen in de onderste raphe kernen. In vergelijking met controles vertonen parkinsonpatiënten veel minder lipofuscine in latere stadia van de ziekte. Dit duidt op neuronaal verlies [17].

Coeruleus-subcoeruleus complex

De laatste nuclei die ook in stadium 2 betrokken is, is het coeruleus-subcoeruleus complex. Dit complex bevat noradrenerge neuronen met neuromelanine. Deze neuronen zijn lang, dun en weinig myeliniseerd en projecteren naar de striatum, het cerebellum, de cortex en naar het ruggenmerg en de lagere delen van de hersenstam.

In figuur 3-3 is de Lewy pathologie in het coeruleus-subcoeruleus complex weergegeven. In de latere stadia is een afname van neuromelanine op te merken. Dit betekent dat er sprake is van neurodegeneratie [17].



Figuur 3-3 Lewy pathologie in het coeruleus-subcoeruleus complex[17] a-c Lewy pathologie in het coeruleus-subcoeruleus complex **a** Lewy pathologie in stadium 2 **b** Lewy pathologie in stadium 3. De pijlen wijzen naar Lewy neurieten. **c** Lewy pathologie in stadium 4. Uit de afname van neuromelanine blijkt dat er sprake is van neuronaal verlies in het coeruleus-subcoeruleus complex.

Stadium 3

In dit stadium verergert de pathologie. Inmiddels komen er ook Lewy neurieten en Lewy-bodies voor in de catecholaminerge neuronen in de dorsale nucleus van de nervus vagus. Daarnaast bereikt de Lewy pathologie de *mesencephalic tegmentum* en de basale voorhersenen in dit stadium.

De structuren die Lewy neurieten en Lewy-bodies ontwikkelen zijn de central subnucleus van de amygdala, substantia nigra pars compacta, het pedunclopontine tegmental nucleus, bovenste raphe kernen, hypothalamische tuberomamillaire nucleus en de magnocellulaire nuclei van de basale voorhersenen.

De dik gemyelineerde axonen, zoals die van de pallidum, de nucleus subthalamicus en de red nucleus ontwikkelen geen Lewy pathologie [17].

Central subnucleus van de amygdala

De central subnucleus van de amygdala heeft limbisch invloed op de gain setting system en de nervus vagus. Ook is de central subnucleus van de amygdala betrokken bij de regulatie van alle niet-specifieke thalamuskernen. Daarmee beïnvloedt het autonome centra [17].

Substantia nigra pars compacta

Een ander kern die ook aangetast is in het derde stadium van de ziekte van Parkinson is de substantia nigra pars compacta. Dit deel van de substantia nigra bevat naar schatting 450.000 – melanine bevattende –dopaminerge neuronen. Ook zijn de axonen van deze neuronen weinig gemyeliniseerd [17]. De neuronen in het overige deel van de substantia nigra blijven onaangetast, omdat deze geen neuromelanine bevatten [17].

De substantia nigra pars reticulata bestaat voor het grootste deel uit de dendrieten van de neuronen van de substantia nigra pars compacta. Daarnaast is er een kleine hoeveelheid GABAerge neuronen aanwezig.

De substantia nigra pars compacta (en ook de pars reticulata) wordt voornamelijk geïnnerveerd door de (ventraal en dorsaal) striatum. De substantia nigra pars compacta wordt ook indirect via de substantia nigra pars reticulata geïnnerveerd, omdat de projecties naar de substantia nigra pars reticulata ook invloed hebben op de dendrieten van de substantia nigra pars compacta.

De substantia nigra pars compacta projecteert naar de putamen, caudate nucleus en de striatum(ventrale deel).

In dit stadium vindt er nog geen degeneratie van neuronen van de substantia nigra pars compacta plaats, dit gebeurt pas in het volgende stadium. Ondanks dit is de substantia nigra pars compacta de hersenstructuur waar het pathologische proces zich het snelst ontwikkelt. Dit wordt toegeschreven aan de eigenschappen van de substantia nigra (hoge ijzergehalte, aanwezigheid van neuromelanine) en aan de lokale condities (vorming van vrije radicalen, ontsteking of proteosomale disfunctie) [17].

Pedunculopontine tegmental nucleus

Het pedunculopontine tegmental nucleus omvat het dorsolaterale deel van de mesencephalic tegmentum. Deze nucleus bevat cholinerge en niet-cholinerge neuronen (GABAerge en glutaminerge).

De neuronale input wordt voornamelijk verzorgd door de internal pallidum en deze innerveert de niet-cholinerge neuronen. De neuronen van de nucleus zijn lang en weinig gemyeliniseerd en projecteren naar de DAerge neuronen van de substantia nigra en naar de

nucleus subthalamicus, pallidum, striatum, intralaminaire nucleus van de thalamus en naar de niet-specifieke nuclei van de thalamus.

Vanwege de positie in het limbisch circuit als in het striataal circuit is het pedunculopontine tegmental nucleus betrokken bij cognitieve processen en 'locomotion'.

De Lewy neurieten die ontstaan in het pedunculopontine tegmental nucleus worden steeds langer en vormen een dicht netwerk. In latere stadia komen er ook Lewy-bodies voor in de cellichamen van de cholinerge neuronen [17].

Niet-specifieke thalamuskernen

Andere betrokken hersenstructuren zijn de niet-specifieke thalamuskernen. Nuclei die tot de niet-specifieke thalamuskernen behoren zijn de bovenste raphe kernen, de paranigrale en gepigmenteerde parabrachiale nuclei van de mesencephalic tegmentum, de magnocellulaire nuclei van de basale voorhersenen en de hypothalamische tuberomammillary nucleus. De paranigrale en gepigmenteerde parabrachiale nuclei liggen lateraal van de raphe kernen.

Een ander kern die behoort tot de niet-specifieke thalamuskernen is het coeruleus-subcoeruleus complex. Dit complex is in tegenstelling tot de overige kernen al in stadium 2 betrokken bij de Lewy pathologie.

Deze kernen worden vanwege de gemeenschappelijke kenmerken ondergebracht onder eenzelfde benaming. Deze kernen hebben lange weinig gemyeliniseerde axonen welke zowel naar subcorticale nuclei als het gehele cerebrale cortex en het cerebellaire cortex projecteren [17].

Magnocellulaire nuclei van de basale voorhersenen

De magnocellulaire nuclei bestaan uit drie kernen welke gevormd worden door bundels van grote multipolaire neuronen. Deze bevatten verschillende neurotransmitters, maar de dominante neurotransmitter is acetylcholine. De lange cholinerge axonen projecteren naar delen van de cerebrale cortex.

Een tweede neurotransmitter is GABA. De magnocellulaire nuclei dienen als een soort 'relay' centrum tussen de componenten van het autonoom zenuwstelsel, het limbische circuit en de neocortex [17].

Tuberomamillary nucleus

Hoewel in studies naar de pathologie van de ziekte van Parkinson de tuberomamillary nucleus niet genoemd wordt, ontwikkelt ook deze nucleus Lewy neurieten vanaf stadium 3.

De tuberomamillary nucleus bevatten lipofuscine en zijn voornamelijk GABAerge en histaminerge neuronen. Deze neuronen projecteren naar de striatum en – net als de magnocellulaire kernen – naar de cerebrale cortex [17].

Ook de aangetaste raphe kernen projecteren naar de bovengenoemde structuren. De bovenste raphe kernen bevatten voornamelijk serotoninerge neuronen met veel lipofuscine.

Stadium 4

Dit stadium is het stadium waarin patiënten overgaan in een symptomatische fase. De pathologie in de substantia nigra is zover gevorderd dat er al in grote mate neurodegeneratie heeft plaatsgevonden. In studies wordt een degeneratie van de substantia nigra van 50-80% aangenomen als grens voor de definiëring van de overgang naar de symptomatische fase. In recentere studies is deze grens verlaagd tot een derde van de totale dopaminerge striatale neuronen [17, 21].

Ook verergert de Lewy pathologie in de structuren die al in de vorige stadia Lewy inclusies vertoonden. Daarnaast breidt de Lewy pathologie uit. In stadium 4 raken de corticale en basolaterale amygdala, de thalamische intralaminaire nuclei en de thalamische midline nuclei betrokken. Verder komen er ook Lewy neurieten en Lewy-bodies voor in bepaalde delen van de cerebrale cortex [17].

Amygdala

De amygdala bestaat uit drie delen, namelijk het basolaterale complex, het corticale gedeelte en de centromediale nuclei. Het basolaterale complex bestaat uit drie kernen, namelijk de laterale, basale en de ‘ondergeschikte’ basale nuclei.

De bed-nucleus van de stria terminalis kan als een verlengstuk van de amygdala gezien worden. Deze structuur verbindt de amygdala met de hypothalamus. Samen met de central subnucleus vormt de stria terminalis de verlengde amygdala.

De kernen die betrokken zijn bij de Lewy pathologie zijn de bed-nucleus van de stria terminalis, de corticale nuclei en het basolaterale complex [17].

Thalamus

Een andere kern welke Lewy pathologie ontwikkelt in dit stadium is de thalamus. De thalamus is een structuur die 80% van de diencephalon vormt. De thalamus wordt omgeven door de external medulla en de internal medulla. Deze lagen worden gescheiden door een laag cellen genaamd de thalamische reticulaire nucleus [17].

Internal medulla

De internal medulla verdeelt de thalamus in de laterale, mediale en anterieure thalamus [17]. Dit zijn de specifieke thalamuskernen. De specifieke thalamuskernen ontvangen en projecteren glutaminerge neuronen van en naar de cortex. Deze neuronen zijn sterk gemyeliniseerd [17].

Daarnaast zijn er de niet-specifieke thalamuskernen, zoals de intralaminaire nuclei, de centromediane en parafasciculaire nucleus. Niet-specifieke thalamuskernen hebben geen directe verbindingen met de cerebrale cortex, maar projecteren naar de hersenstam, de diencephalon of het corpus striatum [5].

Intralaminaire nuclei en de midline nuclei

De intralaminaire nuclei ontvangen input vanuit de tegmental pedunculo-pontine nucleus en projecteren naar de dorsale striatum. Het centromediane-parafasciculaire complex ontvangt input vanuit de internal pallidum, limbische gebieden en het cerebellum.

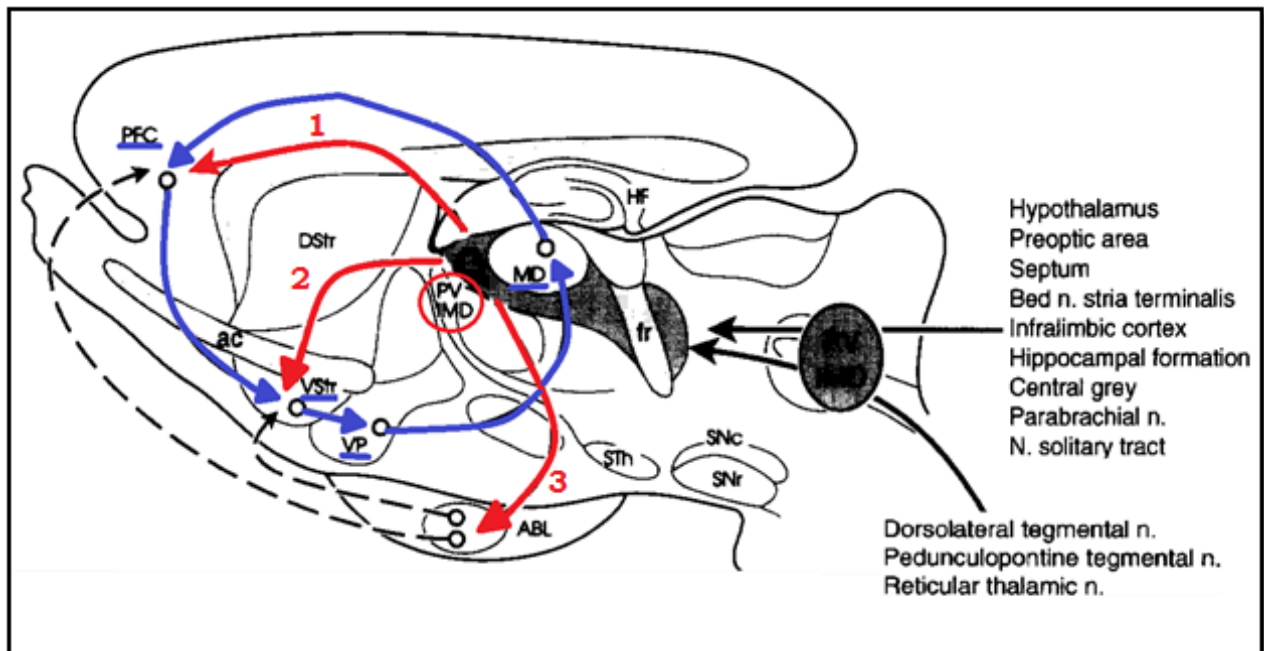
Efferenten van dit complex projecteren naar de putamen (vanuit de centromediane nucleus) en naar de caudate nucleus (vanuit de parafasciculaire nucleus). De midline kernen en de meeste intralaminaire nuclei bevatten glutaminerge neuronen. Deze neuronen zijn weinig gemyeliniseerd.

De intralaminaire nuclei en de midline kernen beïnvloeden de activiteit van de cerebrale cortex *bij visuele, auditieve en somatosensorische stimuli*. Projecties van de midline kernen beïnvloeden de thalamo-corticale circuits en de pathways naar de ventrale striatum (figuur 3.4) [17].

Thalamische reticulaire nucleus

De (thalamische) reticulaire nucleus projecteert alleen naar thalamuskernen en niet naar de cortex. De reticulaire nucleus stelt het individu in staat om essentiële data van niet essentiële data te onderscheiden [17].

Van de thalamuskernen ontwikkelen alleen kernen waarvan de neuronen weinig gemyeliniseerd zijn Lewy pathologie. Dit zijn de midline kernen en de anterieure en posterieure groep van de intralaminaire nuclei [17].



Figuur 3-4 Projecties van de (thalamische) midline nuclei [42] De midline nuclei paraventriculaire nucleus (PV) en de intermediodorsale nucleus (IMD) (*omcirkeld*) projecteren naar de ventrale striatum en de prefrontale cortex (PFC). Door de indirecte projectie (via de PFC) (1) en door de directe projectie vanuit de midline nuclei (2) wordt (de pathway naar) de ventrale striatum beïnvloed. De (in)directe projecties van de midline nuclei naar de ventrale striatum heeft tot gevolg dat ook de cortico-striatal-thalamo-cortical loop (CSTC-loop) (*blauwe pijlen*) beïnvloedt wordt. Hierdoor wordt tenslotte ook de verbindingen tussen de thalamus en de prefrontale cortex (thalamocortical circuit) beïnvloed. De directe projectie vanuit de cortex naar de thalamus is in dit figuur niet weergegeven. Naast de projecties vanuit de midline kernen (PV en IMD) naar de prefrontale cortex (1) en naar de ventrale striatum (2) is er nog een derde verbinding. Deze is de projectie naar de basolaterale amygdala (ABL) (3). Ook door deze projectie worden de prefrontale cortex en de ventrale striatum indirect beïnvloed, omdat de ABL naar deze structuren projecteert [42]. *Afkortingen: ABL, basolateralenucleus van de amygdala; ac, anterior commissure; DStr, dorsale striatum; fr, fasciculus retroflexus; HF, hippocampale formati; IMD, intermediodorsale nucleus; MD, mediodorsale nucleus; PFC, prefrontale cortex; PV, paraventriculaire nucleus; SNc, substantia nigra pars compacta; SNr, substantia nigra pars reticulata; STh, nucleus subthalamicus; VP, ventrale pallidum; VStr, ventrale striatum.*

Cerebrale cortex

De cerebrale cortex ontwikkelt in dit stadium Lewy pathologie, althans specifieke delen ervan. De pathologie in de cortex begint in het anteromediale gedeelte van de temporale mesocortex. Direct nadat de mesocortex Lewy neurieten en Lewy-bodies ontwikkelt raakt ook

de hippocampale formatie betrokken bij de pathologie. In dit stadium is de Lewy pathologie in de hippocampale formatie beperkt tot de second sector(CA2) van de Ammon's horn.

In de cortex breidt de pathologie zich uit. Na de mesocortex ontwikkelen ook de *insular*, *subgenual* en de *anterieure cingulate areas* Lewy neurieten en Lewy-bodies. Deze gebieden representeren de interne organen en het interne oppervlak van het lichaam.

De insular areas projecteert naar de subgenual en anterieure cingulate areas en is indirect verbonden met de overige deel van de cortex. Neuronen van de insular area projecteren (via de ventrale pallidum en de mediodorsale thalamus) naar de prefrontale association areas en (via de claustrum en de magnocellulaire nucleus van de basale voorhersenen) naar de cortex in zijn geheel. Een gedetailleerde beschrijving van de projecties van de insular area staat in tabel 3.1. Uit de tabel blijkt dat de insular area ook in verbinding staat met limbische structuren. Vanwege deze verbindingen wordt de insular area ook het viscerosensorisch en limbische integratie cortex genoemd.

De *subgenual areas* projecteren net als de insular areas indirect naar de prefrontale cortex (zie voor de volledige beschrijving van de projecties tabel 3.1). De subgenual areas fungeren als een visceromotorisch en limbische integratiecortex [17].

Tabel 3.1 De neuronale verbindingen van de insular en de subgenual areas

Structuur	Projecties naar
Insular areas	Entorinale schors Amygdala Claustrum Ventrale striatum Magnocellulaire nuclei van de basale voorhersenen Thalamic limitans nucleus Pigmented parabrachial nucleus
Subgenual area	Amygdala Laterale hypothalamus Ventrale striatum Hippocampale formatie Autonome gebieden in de lagere hersenstam en het ruggenmerg

Stadium 5

Cerebrale cortex

In stadium 4 vertoonden delen van de cerebrale cortex Lewy inclusies. De pathologie kwam voor in gebieden van de mesocortex. In dit stadium breidt de pathologie in de cortex uit. De pathologische veranderingen in de limbische, autonome en somatomotorische systemen gaan gepaard met de beschadigingen in de neocorticale gebieden. Deze zijn beperkt tot de *high order sensory association areas* van de temporale kwab en de prefrontale cortex.

De Lewy neurieten in de lagen II en III van de cortex verminderen. In de lagen V en VI zijn de Lewy neurieten niet meer zichtbaar. Daarentegen komen er wel Lewy-bodies voor. Lewy-bodies zijn aanwezig in piramidale neuronen voornamelijk in de lagen V en VI.

Hippocampale formatie

Naast de uitbreiding van de Lewy pathologie in de cortex wordt het pathologische gedeelte in de hippocampale formatie *ook groter*. Deze is niet meer beperkt tot de Ammon's horn maar omvat ook de CA1 en CA3 sectors en de enthorhinal region.

Striatum

Ook het striatum, onderdeel van de basale ganglia vertoont Lewy neurieten. Naast de uitbreiding van de pathologie met bijkomende structuren verergert de pathologie in de eerder betrokken structuren [17].

Stadium 6

In dit stadium vertonen delen van de neocortex welke in stadium 5 geen pathologische veranderingen vertoonden ook Lewy inclusies. Dit zijn de first order sensory association cortex, de premotorische cortex, de primaire sensorische gebieden en de primaire motorische cortex [17].

Neuronaal degeneratie in het centraal zenuwstelsel

Wanneer de pathologische processen de pontine en de ventral tegmentum bereikt hebben vindt er verlies plaats van de neuronen in de substantia nigra en de locus coeruleus. Lewy bodies kunnen een groot deel van het soma innemen. Door de dood van de neuronen komen Lewy-bodies vrij uit de cellichamen. Deze Lewy-bodies blijven zichtbaar in het weefsel (net

als de tangles bij Alzheimer). Deze Lewy-bodies brengen neuromelanine en lipofuscine tot expressie op hun oppervlak. Het fagocyteren van neuromelanine en lipofuscine is moeilijker en neemt langere tijd in beslag in vergelijking met de fagocytose van Lewy inclusies. Dit maakt het mogelijk om het neuronale verlies vast te stellen door het extraneuronale lipofuscine in beeld te brengen met daarvoor geschikte technieken. Visualiseren van de hoeveelheid neuromelanine maakt het mogelijk om het verlies van catecholaminerge neuronen te bepalen aangezien neuromelanine een bijproduct is van de synthese van catecholamines [17].

Potentiële gevolgen van de laesies

Symptomen van de ziekte van Parkinson worden onderverdeeld in motorische en niet-motorische symptomen. Motorische symptomen zijn tremor in rust, rigiditeit, bradykinese, hypokinese en moeilijkheden met het lopen. Niet-motorische symptomen zijn depressie, achteruitgang van de cognitie, slaapstoornissen en stoornissen in de periferie(constipatie, pijn) [28,29].

In onderstaande tabellen (tabellen 3.2-3.7) zijn de gevolgen van de laesies in de betrokken structuren beschreven waarmee de bovengenoemde symptomen verklaard worden. De structuren zijn gerangschikt naar het stadium waarin voor het eerst laesies plaatsvinden. Dit betekent niet dat de gevolgen van de laesies ook in dat stadium tot expressie komen.

Tabel 3.2 Gevolgen van de laesies in stadium 1

Structuren	Gevolgen van de laesie
bulbus olfactorius, tractus olfactorius, anterieure nucleus olfactorius	Dit zijn structuren die behoren tot het orgaan van de reukzin [5]. Laesies in deze structuren leiden tot hyposmie (verminderd reukvermogen) [27].
dorsale motor nucleus van de nervus vagus	Deze hersenzenuw innerveert het enterisch zenuwstelsel. Lewy inclusies in dit neuron leiden tot gastro-intestinale klachten zoals obstipatie .

Tabel 3.3 Gevolgen van de laesies in stadium 2

Structuren	Gevolgen van de laesie
onderste raphe kernen, magnocellulaire reticulare nuclei, coeruleus-subcoeruleus complex	Deze kernen vormen de ‘gain setting system’. Dit systeem limiteert de viscerosensorische en somatosensorische input in de relay nuclei. Ook reguleert dit systeem de sensitiviteit en het excitatieniveau van de (pre)motorische neuronen. Door de disassociatie van de willekeurige en emotionele motorische systeem verliest het individu het vermogen om het zijn gedrag aan te passen aan de emotionele situatie. Verder vermindert ook het noradrenerge input in de cortex vanwege de laesies in de locus coeruleus. Dit leidt tot depressie .

Tabel 3.4 Gevolgen van de laesies in stadium 3

Structuren	Gevolgen van de laesie
central subnucleus van de amygdala	Deze kern reguleert de gain setting system, laesies leiden tot dysfunctie van dit systeem.
bovenste raphe kernen, hypothalamische tuberomamillaire nucleus	Deze kernen moduleren de activiteit van de corticale projectieneuronen naar de externe en interne condities.
substantia nigra pars compacta	Verminderd dopaminerge input in de cortex en subcorticale gebieden. Verminderde DAerge input in het striatum (onderdeel van de CSTC-loop) leidt tot inhibitie van thalamocorticale activiteit [17]. Dit veroorzaakt hypokinese (bewegingsarmoede) en rigiditeit [17]. Verder speelt de CSTC-loop een belangrijke rol bij de initiatie en het afbreken van handelingen. Ook wordt er gesuggereerd dat de CSTS-loop ook een rol speelt bij cognitie en emotionele gedrag. Hiermee wordt vervolgens de optredende dementie bij parkinsonpatiënten verklaard. → Vanwege het verminderd (NA, DA, Ach) input in de cortex en de subcorticale gebieden en de laesies in de b. raphe kernen en de hypothalamische tuberomamillaire nucleus verslechteren de

	hogere cognitieve functies.
pedunculo pontine tegmental nucleus, magnocellulaire nuclei van de basale voorhersenen	Verminderd cholinerge input in de cortex en subcorticale gebieden

Tabel 3.5 Gevolgen van de laesies in stadium 4

Structuren	Gevolgen van de laesie
corticale en basolaterale amygdala	De amygdala integreert exteroceptieve (olfactorische, somatosensorische, auditorische en visuele) data met interoceptieve impulsen vanuit autonome centra. Laesies leiden tot de dysfunctie van het limbisch systeem.
thalamische intralaminaire nucei, thalamische midline nuclei	Deze kernen zijn betrokken bij pijn. Laesies in deze kernen veroorzaken pijnlachten (aan de schouders, nek, armen of voeten) [17,28].
anteromediale temporale mesocortex	Belemmering van de datastroom vanuit de neocorticale high order sensorische associatie gebieden (via het limbisch circuit) naar de prefrontale cortex. Dit leidt tot verslechtering van de cognitie .
insular en subgenual cortex, anterieure cingulate cortex	Deze gebieden zijn van belang voor de regulatie van de bloeddruk, hartslag, respiratie en de gastro-intestinale motiliteit. Laesies leiden tot de afname door de sympathicus gemedieerde veranderingen in bovengenoemde parameters in situaties als fysieke inspanning en emotionele stress.
Ammon's horn (CA2 sector)	Dit structuur behoort tot de hippocampale formatie welke onderdeel is van het limbisch circuit. Echter is er van dit gedeelte weinig bekend over de verbindingen.
claustrum	Dit structuur dient als een 'relay nuclei'. Laesies leiden tot vermindering van de datastroom tussen autonome centra en de cerebrale cortex(lagen IV en VI).

Tabel 3.6 Gevolgen van de laesies in stadium 5

Structuren	Gevolgen van de laesie
high order sensory association neocortex, prefrontale cortex	Verminderde corticale input in de striatum, thalamische relay nuclei, claustrum en amygdala.
enthorhinal region, CA1 en CA3 sectors	Deze structuren behoren tot het limbisch systeem. Laesies dragen bij aan de dysfunctie van het limbisch systeem.

Tabel 3.7 Gevolgen van de laesies in stadium 6

Structuren	Gevolgen van de laesie
first order sensory association neocortex	Verminderde sensorische input in de high order sensory association areas.
premotorische neocortex, primaire sensorische gebieden, primaire motorische cortex	Verminderde input in de cerebellaire cortex via de motorische pathways. Dit verhindert de optimale werking van het cerebellair circuit. Dit leidt tot het slecht functioneren van het corticospinale kanaal welke de spiertonus en de spierbeweging reguleert [17]. Dit verklaart de tremor bij parkinsonpatiënten [5].

Overeenkomsten met Alzheimer en Multiple Sclerosis

De Lewy pathologie is niet beperkt tot die van de ziekte van Parkinson, maar vertoont ook overeenkomsten met de pathologie van Alzheimer en Multiple Sclerosis (MS) [17, 21].

Alzheimer

Alzheimer is een aandoening waarbij de cognitie verslechtert. Deze afname correleert niet met het ‘normale’ verouderingsproces. De pathologie van Alzheimer is een variant van de Lewy pathologie. Bij Alzheimer ontwikkelen er plaques uit β -amyloid en er zijn neurofibrillaire tangles aanwezig. De aanwezigheid van deze pathogenen gaat gepaard met verlies van cholinerge neuronen in de nucleus basalis van Meynert. Ook treedt er een significant verlies op van de noradrenerge neuronen in de locus coeruleus. Deze kern innerviert gebieden in de voorhersenen, waaronder de cortex en hippocampus. Het verlies

van de neuronen leidt tot verslechtering van het geheugen, het leren en veroorzaakt depressie. Symptomen van Alzheimer zijn o.a. geheugenverlies, spraakstoornissen en een verminderd oriëntatievermogen. Daarnaast komt er in vroeg stadium depressie voor [21].

Een deel van de pathologie van Alzheimer komt overeen met die van de ziekte van Parkinson. Zoals eerder genoemd is β -amyloid ook een van de componenten van de Lewy-bodies [17]. Daarnaast treedt ook bij de ziekte van Parkinson neuronaal verlies op in de locus coeruleus [21]. Vervolgens komt depressie en dementie ook voor bij parkinsonpatiënten.

Multiple Sclerosis

Multiple Sclerosis (MS) is een neurodegeneratieve ziekte, waarbij axonaal dysfunctie, neuronaal verlies en atrofie van het centraal zenuwstelsel kan leiden tot permanente neurologische schade [23]. Laesies zijn zichtbaar in zowel de cerebrale cortex, als in de cerebellaire cortex, de subcorticale gebieden en het ruggenmerg. Bij chronische MS is er sprake van gemiddeld 15-25% demyelinisatie van corticale gebieden, maar een hoger percentage als 70% komt ook voor in de literatuur [26]. Risicofactoren voor MS zijn een infectie met het Epstein-Barr virus, een vitamine D tekort en roken. Ook genetische factoren kunnen MS veroorzaken [25]. Een overeenkomst met de pathologie van de ziekte van Parkinson is dat er bij beide aandoeningen neuronaal verlies optreedt in de substantia nigra [24]. Verder zijn constipatie en depressie gemeenschappelijke symptomen [23].

4. Pathogenese van de ziekte van Parkinson

De ziekte van Parkinson (primaire parkinsonisme) kan veroorzaakt worden door erfelijkheidsfactoren of het kan idiopathisch zijn. In 95% van de gevallen is er geen invloed van genetische factoren. De oorzaken van idiopathische Parkinson zijn niet bekend. In verschillende onderzoeken worden omgevingsfactoren (exogene toxines, endogene toxines en oxidatieve stress) aangewezen als een mogelijke oorzaak van de pathologie van de ziekte van Parkinson. Echter is er niet veel zekerheid hierover [34].

Genetische predispositie

α -synucleïne gen

Er zijn twee mutaties in het α -synucleïne gen bekend. Namelijk Ala⁵³ → Thr en Ala³⁰ → Pro [34]. Deze mutaties komen niet voor in sporadisch ziekte van Parkinson. De mutaties in het α -synucleïne gen zijn dominant [36]. De gemuteerde α -synucleïne stimuleert het permeabiliseren van de synaptische vesicles. Dit heeft tot gevolg dat dopamine in het cytoplasma terechtkomt en oxidatieve stress veroorzaakt [34].

Parkin gen

Een ander mutatie welke gerelateerd is aan de ziekte van Parkinson is de mutatie in het Parkin gen. De mutatie in dit gen leidt tot de recessief erfelijke ziekte van Parkinson en tot een vroege *onset* van de symptomen, namelijk op 30-jarige leeftijd [34,36].

DJ-1 gen

Mutaties in dit gen zijn recessief en leiden tot een vroege onset van de symptomen (<40 jarige leeftijd) [34,36].

Leucine rich repeat kinase 2 gen

In het *leucine rich repeat kinase 2* (LRRK2) gen zijn er zes dominante mutaties gevonden. Deze mutaties komen voor in 1% van de sporadische gevallen en in 4% van de erfelijke vormen. De mutatie Gly2019Ser komt het meest voor. Individuen van jonger dan 60 jaar met deze puntmutatie hebben een risico van 28% om de ziekte van Parkinson te ontwikkelen. Wanneer de leeftijd van 79 jaar bereikt is wordt het risico 74% [36].

Glucocerebrosidase gen

Door een heterozygote (dominante) mutatie in dit gen (welke functieverlies tot gevolg heeft) wordt de kans op de ziekte van Parkinson verhoogd. Ondanks dit gegeven is het verband tussen het glucocerebrosidase metabolisme en de ziekte van Parkinson vooralsnog onbekend [36].

Omgevingsfactoren

Neurotoxines

De hypothese welke stelt dat omgevingsfactoren (zoals herbiciden en insecticiden) een rol spelen bij het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson houdt in dat blootstelling aan DAerge neurotoxines kan leiden tot neurodegeneratie. Deze hypothese wordt ondersteund door gevallen in de literatuur waarbij intoxicatie met het exogene MPTP (in zowel mensen als muizen) heeft geleid tot een syndroom waarvan de symptomen overeenkomen met het klinisch beeld van de ziekte van Parkinson [34,35]. MPTP geïnduceerde parkinsonisme in muizen is het meest gebruikte model waarmee de pathologie van de ziekte van Parkinson bestudeerd wordt [34]. MPTP is een exogene neurotoxine waarvan de MPP⁺ de actieve metaboliet is. MPP⁺ zorgt voor de degeneratie van nigrostriatale DAerge neuronen [35].

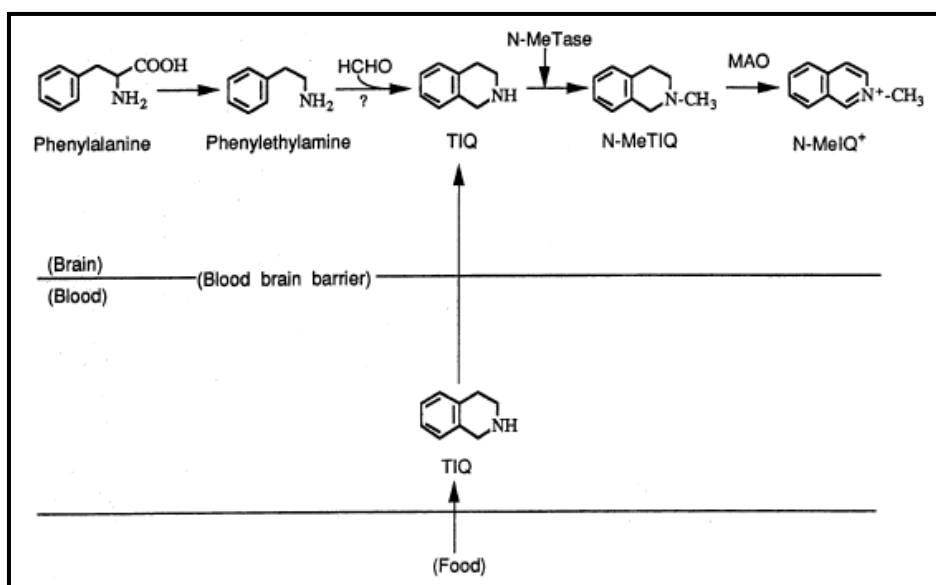
Ondanks de resultaten van epidemiologische onderzoeken welke aangeven dat herbiciden en pesticiden de kans op de ziekte van Parkinson verhogen zijn er geen specifieke stoffen bekend welke zouden leiden tot de ziekte van Parkinson. Paraquat is een herbicide en lijkt structureel gezien veel op MPP⁺, een actieve metaboliet van MPTP. Maar het is onwaarschijnlijk dat MPP⁺ aanleiding kan geven tot de pathologie van de ziekte van Parkinson, omdat MPP⁺ vanwege het quaternaire ammoniumion de bloedhersenbarrière niet kan passeren. Net als paraquat is rotenon – een insecticide, wordt tevens gebruikt voor het doden van ongewenste visjes in vijvers – een mitochondriaal vergif. Ook is het niet aannemelijk dat rotenon de ziekte van Parkinson veroorzaakt. Rotenon is zeer instabiel in vloeistoffen, waardoor het maar enkele dagen intact blijft [34].

Andere exogene factoren zijn roken en koffiedrinken. Deze factoren zijn in tegenstelling tot herbicides en pesticiden omgekeerd gerelateerd aan de ziekte van Parkinson. Roken en koffiedrinken verlagen de risico op de ziekte van Parkinson [34].

Anders dan invloeden van buitenaf is het ook mogelijk dat endogene toxines een risicofactor kunnen zijn voor de ontwikkeling van de ziekte van Parkinson [34]. Isoquinoline (IQ) derivaten zijn precursors van endogene toxines. Nagatsu rapporteerde in 1997 de vondst van de isoquinoline metabolieten in de hersenen van parkinsonpatiënten [34,35]. IQ metabolieten worden opgenomen in DAerge neuronen en inhiberen net als MPP⁺ het enzym tyrosine hydroxylase. Inhibitie van dit enzym verhindert de catecholaminesynthese waardoor een tekort aan dopamine ontstaat [35].

TIQ (1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline), een IQ derivaat wordt in de hersenen gesynthetiseerd uit fenylethylamine. TIQ's kunnen ook afkomstig zijn van het voedsel (bv. kaas, banaan, wijn en melk), omdat deze gemakkelijk de bloedhersenbarrière kunnen passeren. IQ derivaten worden omgezet in N-Me-TIQ ([2]N-methyl-1,2,3,4-TIQ) en worden vervolgens geoxideerd tot de toxische metaboliet [35]. In figuur 4-1 staan de structuren van de bovengenoemde stoffen weergegeven en ook is de synthese van de toxische IQ metaboliet weergegeven.

IQ derivaten kunnen pathologische veranderingen teweegbrengen wanneer er sprake is van een deficiëntie van CYP 2D bij het individu. CYP 2D6 is namelijk het enzym welke het metabolisme van IQ katalyseert. Door een CYP 2D6 deficiëntie kunnen IQ metabolieten accumuleren in de dopaminerge neuronen in de hersenen. Dit leidt tot dopaminedeficiëntie en kan aanleiding zijn tot de ziekte van Parkinson [35]. Ook kunnen de vertraagde gastro-intestinale motiliteit en constipatie in parkinsonpatiënten de absorptie van neurotoxines verhogen [37].



Figuur 4-1 Synthese van het toxische metaboliet van TIQ in de hersenen[35] In de hersenen kunnen TIQ's gevormd worden uit een condensatiereactie van fenylethylamine met formaldehyde of acetaldehyde. Fenylethylamine ontstaat na decarboxylering van fenylalanine. Ook kan TIQ opgenomen uit het voedsel de bloedhersenbarrière passeren en op deze manier de hersenen bereiken. Het gesynthetiseerde (of opgenomen) TIQ wordt vervolgens omgezet in N-Me-TIQ en uiteindelijk in het toxische metaboliet N-Me-IQ⁺. De omzetting in N-Me-IQ⁺ is een oxidatiereactie welke gekatalyseerd wordt door monoamineoxidase(MAO).

Oxidatieve stress

De dopamine oxidatieve stress* is mogelijk een oorzaak van de ziekte van Parkinson. Deze hypothese stelt dat oxidatie van dopamine (d.m.v. het MAO metabolisme of spontane auto-oxidatie) neurodegeneratie veroorzaakt [37]. Een verhoogd gehalte biomarkers van oxidatieve stress in parkinsonpatiënten ondersteunt deze hypothese. Het gehalte van de antioxidant glutation in de substantia nigra pars compacta van parkinsonpatiënten is verlaagd en het gehalte van reactieve zuurstofradicalen verhoogd [34]. Ook is het ijzergehalte in de substantia nigra van parkinsonpatiënten hoger in vergelijking met de controles. Ijzer faciliteert de generatie van zuurstofradicalen. Een andere marker is de waargenomen oxidatieve schade aan het DNA en RNA [37].

De theorie over oxidatieve stress als een mogelijke factor in de pathogenese van de ziekte van Parkinson wordt ondersteund door de oxidatieve stress veroorzaakt door het exogene neurotoxine MPTP. MPTP blokkeert het mitochondriale *electron transport chain* door de

* Deze hypothese is alleen gebaseerd op DA. Maar neurodegeneratie vindt ook plaats in niet-dopaminerge neuronen. Ook in deze neuronen zijn biomarkers van oxidatieve stress aangetoond [37].

inhibitie van complex 1 [34,40]. De verminderde oxidatieve fosforylering in parkinsonpatiënten is niet beperkt tot de hersenen. Ook in de bloedplaatjes is een verminderde activiteit van complex 1 waargenomen door Parker et al.(1989) [34,39]. De betrokkenheid van de bloedplaatjes duidt op een systematische abnormaliteit. Een systematische toxine of een mutatie in het genoom van mitochondria is waarschijnlijk de oorzaak. Maar tot op heden is er geen mutatie in de mitochondria van parkinsonpatiënten geïdentificeerd [34].

De inhibitie van complex 1 heeft oxidatieve stress en energiegebrek tot gevolg. De productie van superoxideradicalen (bijproduct in het DA-metabolisme) neemt toe. Superoxideradicalen worden omgezet in toxische hydroxylradicalen. Deze moleculen kunnen de cel beschadigen door te reageren met nucleïnezuren, lipiden en proteïnen. Ook kunnen zuurstofradicalen het electron transport chain beschadigen waardoor de productie van reactieve zuurstofradicalen (ROS) gestimuleerd wordt. Door de verhoging van het gehalte van ROS neemt het aantal verkeerd gevouwen proteïnen toe. Dit leidt vervolgens tot een groter behoefte aan het ubiquitine-proteasoom systeem (om de abnormaal gevouwen proteïnen op te ruimen). Het ander gevolg van de inhibitie van complex 1 is het energiegebrek in de cellen. Dit leidt tot het permeabiliseren van de vesicles waarin DA is opgeslagen. Door de verhoging van de vrije DA-gehalte in het cytoplasma nemen de DA-gemedieerde schadelijke reacties toe [34].

Bij aanname van de dopamine oxidatieve stress hypothese wordt er aangenomen dat DA de oorzaak is van de neurodegeneratie (althans in catecholaminerge neuronen). Dit zou betekenen dat toediening van levodopa (oraal toegediende precursor van DA, zie hfd.5) neurodegeneratie stimuleert. Maar het neurotoxische effect van levodopa is nog niet bewezen [37].

5. Farmacologische behandelingsdoeleinden

Verhoging van dopamine

Het dopamineniveau in de hersenen kan op twee manieren verhoogd worden. Door de toediening van levodopa, of een dopamine-agonist of door de afbraak te remmen [38].

Omdat dopamine de bloedhersenbarrière niet kan passeren, wordt de precursor van dopamine, levodopa oraal toegediend. Levodopa heeft een gunstig effect op de hypokinesie, rigiditeit en kan soms de tremor verminderen. Levodopa wordt gecombineerd met een decarboxylaseremmer (zoals benserazide of carbidopa) om dopamine in de periferie af te breken. De behandeling met levodopa en een decarboxylaseremmer is de effectiefste manier om de ziekte van Parkinson te behandelen. Maar bij patiënten jonger dan 65-70 jaar worden deze middelen terughoudend voorgeschreven. Dit wordt gedaan vanwege de bijwerkingen van levodopa. Er ontstaan motorische complicaties zoals dyskinesieën bij langdurig gebruik. Ook neemt de werkingsduur na vijf jaar af. Aan de behandeling met levodopa kunnen ook catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmers toegevoegd worden. COMT-remmers (zoals entacapon en tolcapon) remmen de afbraak van levodopa in de periferie. Hierdoor wordt de benodigde dosering van levodopa met 10% verlaagd, wat een gunstig effect heeft op de motorische complicaties die door levodopa worden veroorzaakt [38].

Dopamine-agonisten activeren de postsynaptische dopaminereceptoren (voornamelijk D2-receptoren). Net als bij levodopa neemt het effect van de dopamine-agonisten bij langdurig gebruik als monotherapie af. Het gunstige effect van de dopamine-agonisten op de hypokinesie en rigiditeit is minder dan van levodopa [38].

Een ander middel om de DA-gehalte te verhogen zijn de MAO-B-remmers. Selegiline en rasagiline zijn selectieve MAO-B-remmers. Deze middelen remmen het enzym monoamineoxidase B en daarmee wordt de afbraak van DA geïnhibeerd. MAO-B-remmers kunnen als monotherapie het gebruik van levodopa met negen maanden uitstellen. Behalve als monotherapie worden MAO-B-remmers ook toegevoegd aan de therapie met levodopa [38].

Inhibitie van acetylcholine

Parasympatholytica (zoals biperideen) hebben een gunstig effect op de rusttremor. Nadelen van de parasympatholytica zijn de bijwerkingen, zoals o.a. cognitief disfunctioneren, verwardheid en perifere bijwerkingen zoals een droge mond, obstipatie en urineretentie. Een ander nadeel is dat parasympatholytica minder effectief zijn dan levodopa [38].

Inhibitie van glutamaat

Amantadine is een antiviraal middel welke een gunstig effect heeft op de akinesie en rigiditeit. Het werkingsmechanisme van amantadine is niet volledig bekend. Amantadine is een N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptorantagonist. Ook heeft amantadine dopaminerge en parasympatholytische eigenschappen [38].

Conclusie/discussie

De ziekte van Parkinson is een veelvoorkomende neurodegeneratieve aandoening. Ondanks de hoge incidentie is de therapie niet optimaal. De medicamenteuze behandeling is gericht op het verminderen van de symptomen. Het ontbreken van een passende therapie voor deze aandoening komt doordat de oorzaken van de pathologische veranderingen nog niet bekend zijn. Er zijn enkele theorieën, ondanks dat een deel van die theorieën kloppen zijn er nog tegenstrijdigheden. Voordat de pathogenese en de pathologie volledig opgehelderd is, is het onwaarschijnlijk dat een optimale behandeling toegepast kan worden.

De symptomen van de ziekte van Parkinson worden veroorzaakt door de pathologische veranderingen in het centrale en enterisch zenuwstelsel. Deze pathologische veranderingen zijn niet beperkt tot de dopaminerge nigrostriatale neuronen. Naast de dopaminerge kernen komt de Lewy pathologie ook voor in niet-dopaminerge kernen, zoals de (noradrenerge) locus coeruleus, het (cholinerge) pedunculopontine tegmental nucleus en de (serotonerge) raphe kernen [17,37]. Volgens de dopamine oxidatieve stress hypothese zorgen zuurstofradicalen die bij het dopamine metabolisme ontstaan voor de pathologische veranderingen die aanleiding zijn voor de ziekte van Parkinson [37]. Met deze theorie wordt de DA tekort in het centraal zenuwstelsel verklaard. Maar er heerst niet alleen een DA-tekort, ook andere neurotransmitters zijn niet in voldoende mate aanwezig. De noradrenerge tekorten kunnen met de dopamine oxidatieve stress hypothese verklaard worden, omdat NA gesynthetiseerd wordt uit dopamine. Maar de tekorten aan acetylcholine en serotonine vanwege neurodegeneratie in de desbetreffende kernen (zie hfd. 3) worden met deze theorie niet verklaard. Wel zijn er studies waaruit gebleken is dat oxidatieve stress ook in niet-dopaminerge kernen aanwezig is [37]. Een interessante stelling welke uit de dopamine oxidatieve stress hypothese volgt is dat levodopa neurotoxisch zou zijn in de periferie. Of het veregeren van de motorische symptomen het natuurlijk beloop van de ziekte is of dat dit het effect van levodopa is, is nog niet duidelijk [37].

Een aanvullende mogelijke oorzaak van de ziekte van Parkinson zijn (MPTP vergelijkbare) exogene neurotoxines. Uit epidemiologische onderzoeken blijkt dat er een verband is tussen herbicides als paraquat en insecticides als rotenon en het risico voor het ontwikkelen van de

ziekte van Parkinson. Maar vanwege de chemische eigenschappen is het onwaarschijnlijk dat deze stoffen pathologische veranderingen kunnen veroorzaken [34]. Een ander groep neurotoxines zijn de isoquinoline metabolieten. IQ metabolieten kunnen uit het voedsel opgenomen worden. Vanwege de pathologische veranderingen in het enterisch zenuwstelsel (vertraging van de gastro-intestinale motiliteit en constipatie) (stadium 1) kunnen grotere hoeveelheden neurotoxines geabsorbeerd worden. Ook kunnen andere factoren de hoeveelheid neurotoxines die de bloedhersenbarrière passeren beïnvloeden, zoals CYP-enzymdeficiënties in de lever. Een vertraagd metabolisme kan leiden tot een verhoogd passage van neurotoxines door de bloedhersenbarrière en daarmee tot een verhoogd gehalte van neurotoxines in de hersenen [35,37].

Verder is genetische predispositie ook een risicofactor. Mutaties in bepaalde genen (α -synucleïne, Parkin, DJ-1, LRRK2 gen en het glucocerebrosidase gen) zijn geassocieerd met een verhoogd risico op de ziekte van Parkinson [34,36].

Ondanks dat er vooruitgang is geboekt in de kennis over de ziekte van Parkinson is nader onderzoek naar de pathogenese van de ziekte van Parkinson vereist voor het ontwikkelen van een optimale (farmacologische) behandeling.

Literatuuropgave

1. Snell RS. Clinical neuroanatomy. 7^e editie. Philadelphia: Lippencott Williams & Wilkins; 2000.
P139, 153-155, 197, 318-322, 404
2. De hersenen in het kort. [document op internet] Hersenstichting Nederland. [geraadpleegd op 15 januari 2012] Beschikbaar op: <https://www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/de-hersenen.html>
3. Gebied van Brodmann. [document op internet] Wikipedia. [geraadpleegd op 15 januari 2012] Beschikbaar op: <http://nl.wikipedia.org/wiki/Brodmann>
4. Stahl, SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 3^e editie. New York: Cambridge University Press; 2008. p.196-197, 272
5. Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Head and neuroanatomy: atlas of anatomy. New York: Thieme; 2007. p. 185, 198, 201-202, 214-217, 224, 337, 372-373
6. Hendelman WJ. Atlas of functional neuroanatomy. Boca Raton: CRC Press LLC; 2000. p.14, 54-59, 96-135
7. Offermans S, Rosenthal W, editors. Encyclopedia of molecular pharmacology [e-book]. 2^e editie. New-York: Springer-Verlag; 2008. p. 437-442, 757, 855. Beschikbaar op: <http://www.springerlink.com.proxy.library.uu.nl/content/p30258/?MUD=MP>
8. Catecholamine. [document op internet] Wikipedia. [geraadpleegd op 7-7-2012] Beschikbaar op: <http://nl.wikipedia.org/wiki/Catecholamine>
9. Dopamine – Compound Summary. [document op internet] Pubchem Compound. [geraadpleegd op 7 juli 2012] Beschikbaar op: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.library.uu.nl/summary/summary.cgi?cid=681&loc=ec_rcs
10. Levodopa – Compound Summary. [document op internet] Pubchem Compound. [geraadpleegd op 7 juli 2012] Beschikbaar op: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=6047&loc=ec_rcs
11. Martini FH, Bartholomew EF. Anatomie en fysiologie: een inleiding. 4^e editie. Amsterdam: Pearson Education Benelux. p. 266
12. Tuberoinfundibular pathway. [document op internet] Wikipedia. [geraadpleegd op: 9 juli 2012] Beschikbaar op: http://en.wikipedia.org/wiki/Tuberoinfundibular_pathway
13. Stolerman IP, editor. Encyclopedia of psychopharmacology [e-book]. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010 p.417-418 Beschikbaar op: <http://www.springerlink.com.proxy.library.uu.nl/content/978-3-540-68698-9/>
14. Groenewegen HJ. Basal ganglia and motor control. Neural Plasticity. 2003; 10(1-2)

15. Dopamine. [document op internet] Wikipedia. [geraadpleegd op 12 juli 2012] Beschikbaar op:
<http://nl.wikipedia.org/wiki/Dopamine>
16. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. J Neurol. 2000; 247 (Suppl. 2): II/3-10
17. Braak H, Del Tredici K. Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease [e-book].
Berlijn, Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 1-88 [geraadpleegd op 10 juni 2012]
Beschikbaar op: *<http://dx.doi.org.proxy.library.uu.nl/10.1007/978-3-540-79850-7>*
18. Jellinger KA. Formation and development of Lewy pathology: a critical update. J Neurol. 2009; 256 (Suppl 3): S270–S279
19. Jochems AAF, Joosten FWMG. Coëelho Zakwoordenboek der Geneeskunde. 29e druk.
Doetinchem: Reed Business; 2009.
20. Enterisch zenuwstelsel. [Document op internet] Wikipedia. [Geraadpleegd op 6 augustus 2012] Beschikbaar op: *http://nl.wikipedia.org/wiki/Enterisch_zenuwstelsel*
21. Szot P. Common factors among Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and epilepsy: Possible role of the noradrenergic nervous system. Epilepsia, 2012; 53(Suppl. 1):61–66
22. Double KL, Dedov VN, Fedorow H, Kettle E, Halliday GM, et al. The comparative biology of neuromelanin and lipofuscin in the human brain. Cellular and Molecular Life Sciences. 2008; 65 (11): 1669-82.
23. Awad RA. Neurogenic bowel dysfunction in patients with spinal cord injury, myelomeningocele, multiple sclerosis and Parkinson's disease. World J Gastroenterol. 2011; 17(46): 5035-5048
24. Chen S, Lu FF, Seeman P, Liu F. Quantitative Proteomic Analysis of Human Substantia Nigra in Alzheimer's Disease, Huntington's Disease and Multiple Sclerosis. Neurochem Res. 2012 Aug 28
25. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. Nature Reviews Neurology. 2012 Sep 25.
26. Stadelmann C, Albert M, Wegner C, Brück W. Cortical pathology in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2008 Jun;21(3):229-34.
27. Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Bohl JR, Braak H. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? J Neuropathol Exp Neurol. 2002; 61(5):413-26.
28. Stacy M. Nonmotor symptoms in parkinson's disease. International Journal of Neuroscience. 2011; 121:9-17
29. Ruiz PJG, Catalán MJ, Carril JMF. Initial motor symptomsof parkinson disease. The Neurologist. 2011; 17(Suppl.6): S18-19
30. Hemodynamica en bloedvolume. [document op internet] Medicinfo. [geraadpleegd op 9 juli 2012] Beschikbaar op: *http://www.medicinfo.nl/bkn_3_4_1_0_0_0*

31. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5(6): 525-35.
32. Ziekte van Parkinson. [document op internet] Wikipedia. [geraadpleegd op 24 oktober 2012]
Beschikbaar op: http://nl.wikipedia.org/wiki/Ziekte_van_Parkinson
33. Derkinderen P, Rouaud T, Lebouvier T, Bruley des Varannes S, Neunlist M, De Giorgio R. Parkinson disease: the enteric nervous system spills its guts. *Neurology.* 2011 Nov 8;77(19):1761-7.
34. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: Mechanisms and Models. *Neuron.* 2003; 39: 889-909
35. Nagatsu T. Isoquinoline neurotoxins in the brain and Parkinson's disease. *Neuroscience Research* 1997; 29(2): 99-111.
36. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet.* 2009; 373: 2055-2066
37. Ahlskog JE. Challenging conventional wisdom: The etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. *Movement disorders.* 2005; 20(3): 271-282
38. Van Loenen AC, hoofdredacteur. *Farmacotherapeutisch Kompas.* Utrecht: Roto Smeets Utrecht; 2008. p.144-148
39. Parker WD Jr, Boyson SJ, Parks JK. Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease[abstract]. *Annals of Neurology.* 1989; 26(6): 719-23.
40. Nicklas WJ, Youngster SK, Kindt MV, Heikkila RE. MPTP, MPP+ and mitochondrial function. *Life Sci.* 1987; 40(8): 721-9
41. Reticular formation. [document op internet] Neurolex. [geraadpleegd op 26 november 2012]
Beschikbaar op: http://neurolex.org/wiki/Category:Reticular_formation
42. Groenewegen HJ, Berendse HW. The specificity of the 'nonspecific' midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends Neurosci* 1994; 17: 52-57